

T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
GÖZ KLİNİĞİ



**DIYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE  
GÖZ İÇİ DEKSAMETAZON İMPLANT  
VE GÖZ İÇİ RANİBİZUMAB ENJEKSİYONU  
ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Naciye AYGÜN KARABOĞA**

**TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Erdiç AYDIN**

**İZMİR-2015**

## TEZ ONAYI

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Naciye Aygün Karaboğa

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetiŐmemde emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danıŐmanım sayın Prof. Dr. Erdinç Aydın'a sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Bilimsel ve cerrahi eğitimimde emeği geçen, Doç. Dr. Őeyda Karadeniz Uğurlu'ya, Doç. Dr. Nazife Sefi Yurdakul'a ve Doç. Dr. Feray Koç'a minnettarım.

Eğitimim boyunca pek çok Őey paylaŐtıđım, birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum değerli uzmanlarıma ,sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalıŐan hemŐire ve personelimize teŐekkürlerimi sunarım.

Buğünlere ulaŐmamda büyük emek ve desteği olan biricik annem, babam ve kardeŐime minnettarım.

İyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan, desteğini hiç esirgemeyen, sevgili hayat arkadaşım Bertan Karaboğa'ya sonsuz teŐekkürler.

Naciye Aygün Karaboğa

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	I
BEYAN.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
KISALTMALAR .....	V
TABLolar DİZİNİ .....	VII
GRAFİKLER DİZİNİ .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
1.GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	4
2.1.Retina Anatomisi.....	4
2.2.Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi.....	13
2.3.Diyabetik Retinopati ve Maküla Ödemine Neden Olan Risk Faktörleri.....	13
2.4.Diyabetik Retinopati Patogenezi .....	16
2.5.Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması.....	18
2.6.Diyabetik Makülopati.....	21
2.7.Diyabetik Maküla Ödeminde Tanı Yöntemleri.....	24
2.8.Diyabetik Maküler Ödemde Tedavi .....	29
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
4.BULGULAR .....	44
5.TARTIŞMA .....	56
6.ÖZET.....	62
7.ABSTRACT.....	64
8.KAYNAKLAR .....	66

## KISALTMALAR

<b>ACE</b>	:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
<b>DEX</b>	:	Deksametazon
<b>DM</b>	:	Diyabetes Mellitus
<b>DMÖ</b>	:	Diyabetik maküler ödem
<b>EDGK</b>	:	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
<b>ERM</b>	:	Epiretinal membran
<b>ETDRS</b>	:	Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması
<b>FAZ</b>	:	Foveal Avasküler Zon
<b>FFA</b>	:	Fundus Floresein Anjiografi
<b>GİB</b>	:	Göz içi basıncı
<b>HbA1c</b>	:	Glikolize hemoglobin
<b>HDL</b>	:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>HT</b>	:	Hipertansiyon
<b>ILM</b>	:	İç limitan membran
<b>IVTA</b>	:	İntravitreal triamsinolon asetonid
<b>İRMA</b>	:	İntraretinal Mikrovasküler Anomali
<b>KAMÖ</b>	:	Klinik olarak anlamlı maküler ödem
<b>KS</b>	:	Kortikosteroid
<b>LDL</b>	:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>LFK</b>	:	Lazer Fotokoagülasyon
<b>LogMAR</b>	:	Minimum Rezolüsyon Açısının Logaritması
<b>MA</b>	:	Mikroanevrizma
<b>MÖ</b>	:	Maküler ödem
<b>NO</b>	:	Nitrik oksit
<b>NV</b>	:	Neovaskülarizasyon
<b>NVD</b>	:	Optik disk neovaskülarizasyonu
<b>NVE</b>	:	Periferik neovaskülarizasyon
<b>OKT</b>	:	Optik Koherans Tomografi
<b>PDR</b>	:	Proliferatif Diyabetik Retinopati
<b>PP</b>	:	Pars plana vitrektomi
<b>PVD</b>	:	Posterior vitreus dekolmanı

<b>RAN</b>	:	Ranibizumab
<b>RPE</b>	:	Retina pigment epiteli
<b>RTA</b>	:	Retina kalınlık analizatörü
<b>RVDT</b>	:	Retinal ven dal tıkanıklığı
<b>SD-OKT</b>	:	Spektral domain optik koherans tomografi
<b>SMK</b>	:	Santral maküla kalınlığı
<b>SRVT</b>	:	Santral retinal ven tıkanıklığı
<b>TD-OKT</b>	:	Time domain optik koherans tomografi
<b>TNF</b>	:	Tümör Nekroz Faktör
<b>VB</b>	:	Venöz boncuklanma
<b>VEGF</b>	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>YBMD</b>	:	Yaşa bağlı maküla dejeneresansı

## TABLolar DİZİNİ

- Tablo- 1:** Spektral domain OKT özellikleri
- Tablo- 2:** Verilerin demografik dağılımı
- Tablo- 3:** Gruplara göre DM süresi ortalama dağılımı
- Tablo- 4:** DEX ve RAN grubu olguların HbA1c ortalama dağılımı
- Tablo- 5:** Enjeksiyon öncesinde DEX ve RAN tedavi gruplarının değerlendirme parametreleri açısından karşılaştırılması
- Tablo- 6:** Görme keskinliğine (LogMar) göre DEX ve RAN gruplarının kendi içlerinde zamana göre karşılaştırmaları
- Tablo- 7:** SMK değerlerine göre enjeksiyon materyali gruplarının kendi içlerinde zamana göre karşılaştırmaları
- Tablo- 8:** Göz tansiyonu ölçümlerine göre enjeksiyon materyali gruplarının kendi içlerinde zamana göre karşılaştırmaları
- Tablo- 9:** Görme keskinliğine (logmar) göre enjeksiyon materyali grup karşılaştırmaları
- Tablo- 10:** Görme keskinliğine (snellen) göre enjeksiyon materyali grup karşılaştırmaları
- Tablo- 11:** SMK göre enjeksiyon materyali grup karşılaştırmaları
- Tablo- 12:** Göz tansiyon değerlerine göre enjeksiyon materyali grup karşılaştırmaları
- Tablo- 13:** DEX ve RAN gruplarının kendi içinde NPDR ve PDR olarak karşılaştırmaları

## GRAFİKLER DİZİNİ

- Grafik-1.** DEX ve RAN gruplarında görme keskinliğindeki değişimler
- Grafik-2.** DEX ve RAN gruplarında santral maküla kalınlığındaki değişimler
- Grafik-3.** DEX ve RAN gruplarında göz içi basınç değişimleri

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil-1:** Retinanın şematik ve histolojik görüntüsü

**Şekil-2:** Makülanın topografik olarak görüntülenmesi

**Şekil-3:** SD-OKT ile retina yatay kesit görüntüsü

**Şekil-4:** Ranibizumab etki mekanizması

**Şekil-5:** Kortikosteroidlerin etki mekanizması

**Şekil-6:** Göz içi enjeksiyon tekniği

**Şekil-7:** Deksametazonun göz içi enjeksiyonunun yapılışı

**Şekil-8:** Göz içi DEX implant yerleştirilen diyabetik maküler ödemi olan hastanın enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki 6 aylık takipte OKT ile santral maküla kalınlığı ölçümleri

**Şekil-9:** Göz içi RAN enjeksiyonu yapılan diyabetik maküler ödemi olan hastanın enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki 6 aylık takipte OKT ile santral maküla kalınlığı ölçümleri

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes kelimesi ilk kez Anadolu topraklarında Milattan Sonra 2. Yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır (1). Diabetes Mellitus (DM) tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. Endojen İnsülinin mutlak veya göreceli yetersizliği, periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkar. Kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozis ile seyreden bir sendromdur (2). Diyabet, her geçen gün insidansı artan, vaskülopati ile seyreden metabolik bir hastalıktır. İnsülin ve oral antidiyabetiklerin kullanımı ile diyabetik hastalarda yaşam süresinin uzatılması diyabete bağlı gelişen komplikasyonların görülme sıklığını arttırmıştır (3).

Diyabetin göze olan etkisi, ilk olarak 1855 yılında Jaeger tarafından tanımlanmıştır.

Diyabetik hastalarda yapılan sonraki araştırmalarda, kornea hassasiyetinde azalma, gözyaşı yapımında azalma, epitelyal keratopati, gecikmiş yara iyileşmesi, kornea epitelinde değişiklikler, katarakt, retinal kapiller iskemik değişiklikler, maküla ödemi ve iskemisi, optik nöropati, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanına kadar uzanabilen birçok patolojiye rastlanmıştır(4).

Diyabetes mellitus hastalığının değişik toplumlarda görülme sıklığının %1-2 olduğu belirtilmektedir (5). Diyabetik retinopati ciddiyetinde en iyi belirteç hastalığın süresidir (6). Beş yıldan az süreli tip I DM (İnsüline Bağımlı DM)'de retinopati sıklığı nadirdir, buna karşın 5-10 yıldır tip I DM olanların %27'sinde, 10 yıldan uzun süredir tip I diyabeti olanların %71-90'ında diyabet retinopatisi mevcutken, 20-30 yıl sonra insidans %95'e yükselir ve bu hastalarda %30-50'sinde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) gelişir (7).

Tip II diyabetli hastalardaki retinopati prevalansını Yanko ve arkadaşları tanımlamıştır (4). Buna göre tip II DM olgularında DR prevalansı 11-13 yıllık sürenin sonunda %23 iken, 16 yıl veya daha eski olgularda bu oran %60'a ulaşmaktadır. Bu olgularda 10 yılın üzerindeki süreçte PDR ortaya çıkış oranı %3'tür.

Diyabetik retinopati erişkinlerde en önemli görme kaybı nedenlerinden biridir ve bu süreçten büyük oranda sorumlu olan patoloji diyabetik makülopatidir (3). Retinopatinin ciddiyetine bağlı olarak maküla ödemi sıklığı da artmaktadır. Hafif nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)'de %3, orta /ciddi NPDR'de %38, PDR'de %71 oranında maküla ödemi bildirilmiştir(8). Maküla ödemi gelişen hastaların 2 yıllık takipleri sonucunda vakaların yarısından fazlasında iki veya daha fazla sıra görme kaybı tespit edilmiştir. Günümüzde diyabetik maküla ödeme (DMÖ) bağlı vizyon azalması için kabul görmüş tedavi seçenekleri, 'Diabetes Control and Complications Trial' (DCCT) ve 'U.K Prospective Diabetes Study' tarafından bildirilen sıkı kan şekeri regülasyonu ve 'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study' (ETDRS) grubu tarafından bildirilen lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisidir (9-11).

ETDRS çalışmasında klinik olarak belirgin maküla ödeminde fokal lazer fotokoagülasyonun faydalı olduğu belirtilmiştir. Ne var ki zamanında lazer fotokoagülasyon uygulanan hastaların dahi %12' sinde 3 yıllık gözlem sonucunda ETDRS ölçeğine göre 15 harflik görme kaybı tespit edilmiştir. Hastaların ancak %3' lük kısmında 15 harflik görme artışı izlenmiştir. Aynı zamanda, lazer tedavisi uygulanan gözlerin %24' ünde 36 aylık takip sonrasında maküla merkezini içine alacak şekilde retina kalınlaşması gözlenmiştir. Tüm bunlar diyabetik maküla ödemi gelişen gözlerin bir bölümünün lazer fotokoagülasyon tedavisine dirençli olduğunu göstermektedir (12). ETDRS çalışmasında klinik olarak belirgin maküla ödemi vakalarında faydalı olduğu bildirilen lazer fotokoagülasyon tedavisinin, diffüz maküla ödemi bulunan gözlerde sınırlı fayda sağladığı başka çalışmalarla kanıtlanmıştır (13-15).

Lazer fotokoagülasyon tedavisinin çok sayıda dirençli vakada yarar sağlamadığının anlaşılması ilgiyi alternatif tedavi yöntemlerine yöneltmiştir. Üzerinde durulan yöntemler arasında cerrahi tedavi olarak pars plana vitrektomi , medikal tedavi olarak ise protein kinaz C inhibitörleri, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) inhibitörleri veya göz içi kortikosteroid enjeksiyonu ile göz içi kortikosteroid implantları sayılabilir (16).

Retinal hastalıklarda, neovaskularizasyonun gelişmesi ve vasküler geçirgenliğin artmasındaki en önemli anjiyojenik faktörün vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olduğu gösterilmiştir (17-21). Buna yönelik olarak göz içi anti-VEGF kullanılmaya başlanmıştır. Ranibizumab, humanize anti-VEGF antikollarının, antijen bağlayan fragmanından oluşur (Fab) ve VEGF-A'nın aktif proteolitik fragmanları ve biyolojik olarak aktif izoformlarını inhibe eder. Ranibizumab(LUCENTIS), öncelikli olarak, yaşa bağlı maküla dejeneresansı için FDA tarafından 2006 'da onaylanmıştır. 2011 de ise diyabetik maküla ödemi ve ven tikanıklıkları için FDA onayı almıştır.

Kortikosteroidler hücre membranında, prostaglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan araşidonik asit yolunu inhibe ederek antienflamatuar etki göstermektedirler. Ayrıca lökosit migrasyonunu inhibe ederek TNF-alfa ve vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinen VEGF üretimini de azaltmaktadırlar (22). Göz içi triamsinolon asetonid (TA) enjeksiyonları, diyabetik maküla ödeminde uygulanmış ve yapılan çok sayıdaki randomize klinik çalışma ile, morfolojik ve fonksiyonel iyileşme gösterilmiştir (23-25). Ancak, katarakt ve glokom gibi ciddi yan etkilerinin oldukça sık olması, diyabetik olgularda TA kullanımında en büyük sınırlandırma nedeni olarak sayılabilir (26,27). Deksametazon suda çözünebilen güçlü bir kortikosteroid olup göz içi implant (DEX implant; OZURDEX ) ile vitreus kavitesine yerleştirilmektedir. Bir DEX implantı mikronize deksametazon içeren, biyolojik olarak yıkılabilir bir laktik asit ve glikolik asit kopolimerinden oluşmaktadır. İmplant göze yerleştirildikten sonra aylar içerisinde kademeli olarak tüm deksametazonu serbestleştirmektedir (28). Deksametazon, triamcinolone ve fluocinolon'a göre, trabeküler ağa daha az affinite göstermektedir ve suda erime özelliği nedeni ile de, GİB'nin yükselmesinde daha sınırlı bir etkiye sahiptir. Burada, ilacın düşük dozda ve sürekli salınım şeklinde sadece arka segmentte oldukça sınırlı kalmasının payından da sözedilir (29-32).

Çalışmamızın amacı diyabetik maküla ödemi gözlenen olgularda göz içi dexametazon implant ve göz içi ranibizumab tedavisinin görsel ve anatomik prognoza etkisini prospektif olarak araştırmak ve olası komplikasyonları irdelemektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.RETİNA ANATOMİSİ

Retina gözün en iç tabakasıdır ve embriyolojik olarak nöroektodermden gelişir. Dış retina pigment epiteli (RPE) ve iç nöral retina olmak üzere iki katmanı vardır. Bunların arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa "*subretinal alan*" denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Patolojik durumlarda 2 tabaka birbirinden ayrılıp dekolmana yol açabilir.

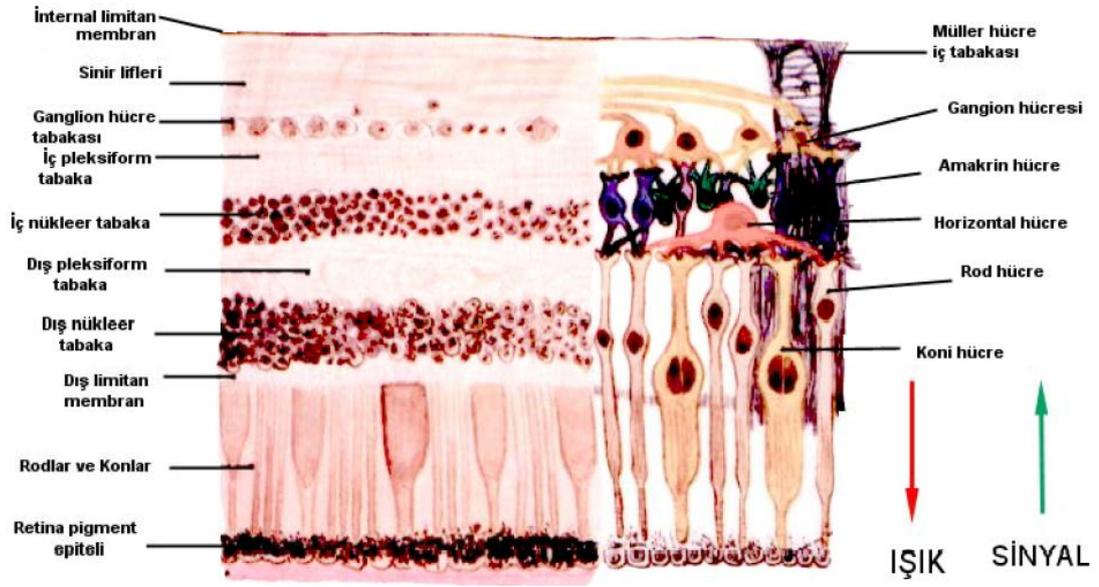
Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (*posterior*) ve periferal (*anterior*) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı önünde yer alır. Bireyin refraktif durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, emetropik erişkin göz retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6.0 mm, nazalde 5.8 mm, üstte 5.1 mm ve altta 4.8 mm geride bulunur.

Retina periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0.1 mm, midperiferde 0.14 mm ve makülanın periferinde 0.23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur.

Retina histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu görülür (Şekil-1).

Bu tabakalar içten dışa doğru:

- 1-İç limitan membran
- 2-Sinir lifleri tabakası
- 3-Ganglion hücreleri tabakası
- 4-İç pleksiform tabaka
- 5-İç nükleer tabaka
- 6-Dış pleksiform tabaka
- 7-Dış nükleer tabaka
- 8-Dış limitan membran
- 9-Koni ve basiller
- 10-Retina pigment epiteli'dir.



Şekil-1. Retinanın histolojik kesiti.

Duyusal retina 3 adet nükleer ve 3 adet fibriler tabakadan oluşmaktadır. Nükleer tabakalar; fotoreseptörlerin nükleuslarını içeren dış nükleer tabaka, bipolar, horizontal, amakrin ve müller hücrelerinin nükleuslarını içeren iç nükleer tabaka, ganglion hücrelerinin nükleuslarını içeren ganglion hücreleri tabakasıdır. Fibriler tabakalar; kon ve rodların, bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaptığı dış pleksiform tabaka, bipolar, amakrin ve ganglion hücrelerinin sinaps yaptığı iç pleksiform tabaka, ganglion hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu sinir lifleri tabakasıdır.

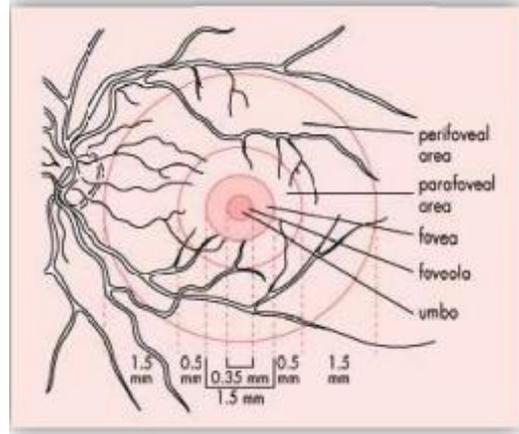
İç limitan membran, müller hücrelerinin ayakları çıkıntılarınca (foot plate) oluşturulan, müller hücresi bazal membranıdır. Optik disk dahil tüm retina yüzeyini örter. Kalınlığı değişkendir. Optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir. Bu noktalarda vitreye bakan yüzü düzdür, sinir liflerine bakan kısmı pürüzlüdür. Bu sınır noktalarında kalınlaşma yerleri GUNN noktaları olarak görülebilir. Bu noktalarda vitreye olan adezyon sıkıdır.

## 2.1.1.RETİNANIN TOPOGRAFİK ANATOMİSİ

Retina topografik olarak iki bölümde incelenir: Santral retina (maküla) ve periferik retina.

### 1-MAKÜLA

Santral retina ya da maküla bölgesi, histolojik olarak gangliyon hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Topografik olarak maküla 4 kısımdan oluşur (Şekil-2).



Şekil-2. Makülanın topografik olarak görüntülenmesi. En içte umbo ve foveola, çevresinde fovea ve en dışta parafoveal ve perifoveal alanlar izlenmektedir.

#### a)Fovea

Fovea, santral retinanın iç, yani vitreusa bakan yüzündeki hafif bir çöküklük veya ekskavasyondur. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,00 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yer alır. Fovea yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveanın derinliği kişiden kişiye değişmekle birlikte, ortalama 0,25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur.

Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır. Buradaki koniler yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir. Buradaki konilerin dış segmentleri 3 mikron genişlikte, 45 mikron uzunluktadır ve yüksek rezolüsyon amacıyla çok sıkı dizilmişlerdir.

İç nükleer hücre tabakası lateral olarak yer değiştirmiştir ve böylece dış pleksiform tabakadaki fotoreseptör aksonları horizontal ve bipolar hücrelerle sinaps yapmak üzere radyal bir gidişat gösterir. Buradaki kalın radyal akson tabakasına henle lifleri tabakası denir. Fotoreseptör aksonları merkezi 100 mikronluk alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz. Bu anatomik özelliklerden dolayı ışık saçılımı en aza indirgenmiştir. Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde bulunurlar. Fovea santralindeki rodların olmadığı saha 350-600 mikron çapındadır.

### **b)Foveola (Foveal Pit)**

Foveola 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Yaklaşık olarak 0.35 mm çapındadır. Kırmızı – yeşil konilerin dış segmentleri hariç hücrelidir. Mavi koniler ve kapillerler bulunmaz. Avasküler foveolakapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 mikron genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar.

Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır. Umbo fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveola reflexidir. Fovealoda birinci ve ikinci nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitans membrana paralel seyrederek.

### **c) Parafovea**

Parafovea foveayı çevreleyen, 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Retinanın bu bölgesinde tabakalar regülerdir. 4-6 tabaka ganglion hücresi, 7-11 tabaka bipolar hücre içerir. Hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir. Her 100 mikronunda yaklaşık 100 koni, komşu koniler boşlukta ise bir tek basil bulunur.

#### **d) Perifovea**

Perifovea 1,5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 bipolar hücre tabakası içerir. Burada her 100 mikronda ortalama 12 koni ve komşu koniler arasında iki rod hücresi bulunur.

### **2-PERİFERİK RETİNA**

Periferik retina yakın perifer ve uzak perifer olarak iki bölge halinde incelenmektedir.

#### **a) Ekvator**

Yakın periferde 1,5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında yer alan yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir. Vorteks venleri ekvatorunda, saat 1, 5, 7 ve 11 kadrantları hizasında konumlanmıştır. Üst nazal ve temporal vorteks venleri 7-8 mm, alt vorteks venleri 5-6 mm'lik mesafeden başlarlar. Gözün çevresi ekvatorunda ortalama 72 mm, ora serratada 60 mm'dir.

#### **b) Ora Serrata**

Uzak perifer, ekvator ile pars plana arasında, ora serrata olarak adlandırılan bölgedir. Ora serrata nöral retinanın sonlandığı, silyer cisim ile retinanın birleştiği yerdir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Burada retina pigment epiteli silyer cisim epiteline, Bruch's membranı pigment epiteli bazal membranına, Müller hücreleri pigmentsiz epitele, iç limitans membran ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir. Limbustan ora serrataya uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina, pigment epiteli ile birleşir ve retina altı sıvının pars planaya geçişi engellenir. Retina ora serratada 20-30 adet parmaklı uzantılar vererek testere dişi görünümü oluşturur.

### c) Pars Plana

Uzak periferin ikinci kısmı pars plana bölgesi olup, uç perifer bölgesi olarak da tanımlanmaktadır. Pars plana, retinanın ora serratası ile siliyer cismin pars pilikatası arasında bulunur. Siliyer cisim pars pilikata ve pars plana olarak iki kısımdan oluşur. Pars pilikata siliyaris, iris kökünden arkaya doğru uzanan yaklaşık 2,5 mm kalınlığındaki bölgedir. Siliyer cismin oblik ve dairesel uzanan kasları ve 70-80 adet siliyer uzantıları bulunur. Pars plana siliyaris, globun temporal ve nazal yarılarında farklı genişliklerde çepeçevre uzanan, siliyer cismin ikinci kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4,5 mm genişliktedir.

### Vitreus

Vitreus arka kamara arkasındaki tüm globu dolduran, berrak, transparan, jel benzeri bir maddedir. Hacmi 4 cc'dir ve volümü glob volümünün yaklaşık üçte ikisidir. %99'u sudan oluşur ve özgül ağırlığı 1.0053-1.0089 arasındadır. Ağırlığı yaklaşık 4 gr'dır. Refraktif indeksi 1,334'tür ve hümör aköze benzer. Jel olan vitreusun vizkozitesi suyun 1,8-2 katıdır ve 4,2 cc olarak ölçülmüştür. Vitreus hyaluronik asit içeren sıvı fazda ve kollajen benzeri madde içeren katı fazda olabilir. Genç insanlarda vitreusun %80'i jel, %20'si sıvı yapıdadır. Yaşlandıkça sıvı vitreusun volümü %50'e ulaşır. Vitreusun şekli içini doldurduğu alana uyacak şekilde kabaca bir küredir. Öndeki patellar fossa lens arka kapsülü komşuluğundaki vitreus yüzünde bir depresyondur. Vitreusun iki bölgede çok sıkı yapışıklığı mevcuttur. Önde siliyer cismin pigmentsiz epiteline sıkıca bağlanmıştır.

Arkada optik disk çevresine yapışiktır. Bazı bireylerde maküla çevresinde de sıkı bağlantılar bulunabilmektedir. Vitreus ve damarlar arasında da bir miktar bağlantı bulunabilir. Vitreus ile optik disk yüzeyi arasında ise bağlantı bulunmamaktadır. Burada Martegiani adı verilen huni şeklinde bir alan vardır ve bu yapı öne doğru ilerleyerek cloquet kanalı ile devamlılık gösterir. Öndeki yapışıklık yaklaşık 2-3 mm genişliktedir ve pars plananın arka yüzünü ve periferal retinanın ön yüzünün çoğunu çevreler. Siliyer proseslere, zonüllere ve 8-9 mm çaplı anüler bir alanda da (Weigert'in Hyaloidokapsüler Ligamanı ) lensin arka yüzüne gevsek olarak yapışiktır. Diğer alanlarda vitreus lens arka kapsülünden Berger alanı adı

verilen bir boşlukla ayrılmıştır. Ön hyaloidal yüzey ora serrata anteriorunda vitreal bir kondansasyon gösterir. Ora serrata posteriorunda, vitreus internal limitan membran (ILM) ile optik disk çevresindeki yapışıklığa kadar sıkı temastadır. Buna arka hyaloidal yüzey adı verilir.

Kloquet kanalı primer vitreus ve vasküler sistemin artığını temsil eder. Optik diskteki martegiani alanından önde posterior lens kapsülüne doğru ilerler. Kanal asıl olarak horizontal meridyenin aşağısında bulunur ve S şeklinde bir gidişatı vardır. Önde genişliği 1-2 mm civarında, patellar fossa'da ise 4-5 mm kadardır. Vitreus sıkı yapıştığı periferik retina ve ora serratada vitreus bazını oluşturur. Vitreus bazı 2.6 mm genişliğindedir. Ön sınırı ora serratanın 1-2 mm önünde, arka sınır ise 1-4 mm arkasında bulunur.

Vitreus korteksi yakasık 100 µm kalınlıktadır ve ön ve arka hyaloidi içerir. Tüm vitreusu çevreler ve kollajen fibrilleri, hücreler, proteinler ve mukopolisakkaridlerin kondansasyonundan oluşur. Fibrillerin yönleri rastgele dizilmiştir ve kalınlıkları 10 nm kadardır. Retina ve vitreus korteksinin birleşim yerinde, korteksi ILM'den ayıran 40 nm'lik elektro-lusen bir boşluk bulunur. İnce fibriller bu alana doğru uzanır. Santral vitreusun yoğunluğu kortikal vitreusa göre daha azdır ve merkezde 1-2 µm ve periferde doğru 2.1- 3.3 µm kalınlıkta olmak üzere fibriller daha gevşek bir organizasyonda bulunurlar.

### **Kan-Retina Bariyeri**

**1. Dış Kan-Retina Bariyeri:** Retina pigment epiteli (RPE) hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksinden (zonula occludens ve zonula adherens) oluşmaktadır.

**2. İç Kan-Retina Bariyeri:** Retina damar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır.

Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadırlar.

## **2.1.2.RETİNANIN KAN DOLAŞIMI**

Gözün arteriyel beslenmesi internal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter tarafından sağlanır. Oftalmik arterden çıkan retina santral arteri, retinanın iç 2/3'ündeki tabakaları besler.

Retinanın dış 1/3'ü ise (retina pigment epiteli, fotoreseptörler) koroidden difüzyonla beslenir. Oftalmik arterin santral retina arterinden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterler optik sinir etrafından globa girerler. Posterior koriokapillaris kısa arka siliyer arterlerden, anterior koriokapillaris ise uzun arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden beslenir.

Retinanın venöz drenajı santral retina veniyle sağlanır. Optik sinirden çıkan venöz drenaj direkt olarak kavernöz sinüse ulaşır. Koroidin venöz drenajı ise vorteks venleri ile üst ve alt oftalmik venler aracılığıyla kavernöz sinüste sonlanır.

### **1-ARTERLER**

Retinanın nöroserebral katı santral retinal arterden ve var olduğunda, siliyoretinal arterden beslenir.

#### **a) Santral Retinal Arter**

Oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter, papilladan 1 cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve iç limitans zarı katında seyreder. Retina santral arteri dallanmaları ikiye ayrılma şeklinde olur. Perifere doğru arterler, arteriyol ve kapillerlere dönüşürler.

#### **b) Siliyoretinal Arter**

Koroidden gelen, papilla çevresindeki Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papilla temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini sular. Fluoresein anjiografisinde, retina arterlerinden önce, koroid ile beraber boyanır. Siliyoretinal arter, olguların ancak %6- 20'sinde bulunur.

## **2- VENLER**

Ora serratada venler, arterlere göre daha perifere kadar giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederek ve papillada toplanarak santral retinal veni oluştururlar. Arter ve venler sık sık çaprazlaşırlar. Çaprazlaşma bölgelerinde aynı kılıf içinde olduklarından arteriyosklerozda arter veni ezer (Gunn belirtisi). Santral retinal ven, oftalmik vene, sonra da kavernoöz sinüse dökülür. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3' tür.

## **3- KAPİLLERLER**

Retina arteriyolları ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dış, retina kapillerleri de iç kan retina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula ocludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi oranı 1/1' dir. Retina kapillerleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki ağ şeklinde dirler.

### **a) Yüzeysel Kapillerler**

Retinanın sinir lifleri katındadırlar.

### **b) Derin Kapillerler**

İç nükleer ve dış pleksiform katların birleşme yerindedirler. Derin kapillerler, yüzeysel kapillerlerden kaynaklanırlar ve onlara, dikine gelen kapillerlerle bağlıdırlar. Dış pleksiform kat, retina kapillerleriyle beslenen bölge ile koroidden beslenen katlar arasındadır.

## **4- LENFATİK DAMARLAR**

Retinada lenfatik damar yoktur (33-39).

## **2.2.DİYABETİK RETİNOPATİ EPİDEMİYOLOJİSİ**

Dünya popülasyonunun yaklaşık %1,5-2 'sinde diyabet mevcuttur. Diyabetik hastaların da yaklaşık %25 'inin herhangi bir evrede diyabetik retinopatiye sahip olduğu düşünülmektedir (6).

Diyabetik retinopati, diyabetli hastalarda görme kaybının en önemli nedenidir ve diyabetik komplikasyonlara sahip hastaların yaklaşık %49' unda görülmektedir. Bu oran Amerika Birleşik Devletlerinde %47, gelişmiş Avrupa ülkelerinde %39' dur. Bununla birlikte diyabetin süresi arttıkça retinopati prevalansı da artmaktadır (40).

Diyabetik retinopatili hastalarda görülen maküler ödem görme kayıplarının %50' sinden sorumludur. Genel olarak tüm diyabetik hastaların yaklaşık %9' unda, makülanın santralinde bir optik disk çapı kadar olan alanda maküla ödemi saptanmıştır. Bu olguların %40' ında maküla merkezi etkilenerek görme keskinliğini 0,5' in altına indirmektedir.

DMÖ saptanan hastaların yaklaşık olarak %50' sinde takip eden 2 yıl içerisinde görme keskinliğinde 2 veya daha fazla sıra görme kaybı görülür. Retinopati gelişen her hastada körlük gelişmesede, diyabete bağlı görme kayıpları hastaların günlük aktivitelerinde önemli problemler yaşamalarına neden olmaktadır (22).

## **2.3.DİYABETİK RETİNOPATİ VE MAKÜLA ÖDEMİNE NEDEN OLAN RİSK FAKTÖRLERİ**

### **A-Diyabetin Süresi ve Tipi**

Diyabetik retinopati ve maküla ödemi gelişimini belirleyen önemli risk faktörlerinden biri diyabetin süresidir. Diyabetik retinopati tip 1 diyabette ilk 10 yılda nadir görülürken, 30 yıldan sonra %32 oranında görülmektedir. Tip 2 diyabette ise ilk yıllarda %3 iken, 25 yıldan sonra %28 olarak bildirilmiştir. Ayrıca diyabetin tipi makülopati gelişiminde de önem taşımaktadır. Tip 1 diyabette %11,2 oranında diyabetik maküla ödemi görülürken, tip 2 diyabette %8,4 olarak görüldüğü bildirilmiştir (41).

## **B-Glisemik Kontrol**

Diyabetik retinopati gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerden biri de kan glikoz seviyesidir. Uzun süreli kan glikoz seviyesi HbA1c (Glikolize hemoglobin) ile belirlenir. Normal popülasyonda %4-6 arasında iken diyabetik hastalarda daha yüksek seyreder (42). Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) çalışmasında 15 yıldan fazla hastalık süresine sahip tip 2 diyabetli hastalarda düşük HbA1c seviyelerinde ( %6.8-9.7 arası ) %18.1 oranında, yüksek HbA1c seviyelerinde ise ( %13.2-19.2 arası ) % 36.4 oranında maküla ödemi geliştiği görülmüştür (41). Klein ve ark.'nın yaptığı çalışmada HbA1c seviyelerinde her %1' lik artış için maküler ödem görülmesinde 1.44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir (43).

## **C-Retinopatinin Evresi**

Bresnick' in çalışmasında NPDR de %3, orta ve ağır NPDR de %38 PDR de %71 oranında maküla ödemi görüldüğü bildirilmiştir (44). Ancak DR' nin evresinden bağımsız olarak da ciddi görme kayıpları gelişmektedir ve sebep olarak diyabetik makülopati gösterilmiştir (45). Maküla ödemi ve maküla iskemisi olarak kendini gösteren diyabetik makülopati nonproliferatif evredeki görme kayıplarının %80' ninden sorumludur (46).

## **D-Hiperlipidemi**

Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy ve ETDRS çalışmalarında yüksek kan lipid seviyeleri ve sert eksüda gelişimi arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir. Total ve LDL kolesterol seviyelerindeki artışın geniş ve çok sayıda sert eksüdaya neden olduğu ve bununla birlikte maküler ödemi görüldüğü gösterilmiştir (47,48 ).

### **E-Hipertansiyon**

Sistemik hipertansiyon DR' de vasküler komplikasyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sistolik hipertansiyon tip1 ve 2 diyabetlilerde maküler ödem riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir (41).

### **F-Renal Yetmezlik**

Retinopatili hastaların %30' unda proteinüri, yüksek BUN ve yüksek kreatinin seviyeleri bulunmaktadır ve proliferatif evreye geçişte ciddi risk faktörüdür. Üremi optik disk ödemine, yaygın retinal ve maküler ödeme neden olmaktadır. Renal hastalığın tedavisi ile birlikte ödemde azalma görülmüştür (14,44,49).

### **G-Gebelik**

Diyabetik hamilelerde özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığı diyabetik retinopati progresyonunu ve aynı zamanda maküler ödem görülme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır.

Maküler ödem genellikle hamileliğin üçüncü trimestirinde gerilemesine rağmen bazı vakalarda uzun dönemli görme keskinliği azalmasına sebep olmaktadır (50,51).

### **H-Anemi**

Ciddi anemi ve düşük hematokrit seviyeleri DR'de risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Aneminin tedavisi ile maküladaki sert eksudaların azaldığı gözlenmiştir (46).

### **I-Oküler Patolojiler**

Tek taraflı karotis arter tıkanıklığı, miyopi, optik atrofi, glokom, geniş koryoretinal skarlı gözlerde diğer göze göre daha az retinopati geliştiği ve varolan retinopatinin daha az ilerleme gösterdiği saptanmıştır (52). Jaffe ve Dowler yaptıkları çalışmalarda fakoemülsifikasyon + intraoküler lens implantasyonundan sonra

diyabetli hastaların %32-40'ında yeni gelişen klinik olarak anlamlı maküla ödemi bildirilmiştir (53,54).

Panretinal fotokoagülasyon (PAN) yapılan hastaların %43'ünde maküler ödemde geçiçi artış görülürken, bunların %25'inde tedaviye rağmen artış devam etmiştir (55).

YAG lazer kapsülotomi maküla ödemi progresyonunu hızlandırmaktadır. Santral veya retinal ven dal tıkanıklıkları DR ve DMÖ'de prognozu kötüleştirmektedir (56).

## **2.4.DİYABETİK RETİNOPATİ PATOGENEZİ**

Diyabetik retinopati retinal prekapiller arteriyolleri, kapillerleri ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir.

Mikroanjiopati gelişimindeki patofizyolojik mekanizmalar:

- Perisit kaybı
- Mikroanevrizma oluşumu
- Bazal membran (BM) kalınlaşması
- Kapiller yatakta fokal kapanmalar
- Vasküler geçirgenlikte artış ve kan-retina bariyerinde bozulma.

Diyabetik retinopatiye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres, sorbitol yolu aktivitesinde artma, miyoinozitol metabolizmasının değişmesi, protein Kinaz C sistemi, hemodinamik anormallikler başlıkları altında açıklanmaktadır.

### **Non-enzimatik Glikozilasyon**

Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amodori ürünleri adını verdiğimiz proteinler, bir dizi

reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE ürünleri ve sonuçta yarı ömrü uzun makromoleküller ortaya çıkar. Bu gibi maddeler serbest radikal (kollajen DNA) oluşumunu arttırmırlar.

### **Oksidatif Stres**

Bu teoriye göre oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olurlar. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Sonuçta kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Mikrotromboz oluşumları görülür.

### **Sorbitol Yolu**

Vücutta glikoz aldoz redüktaz enzimi ile sobitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glikoz sorbitole dönüşürken bu yolda NADPH kullanılır. Fazla glikoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve miyoinozitol ortaya çıkar. Miyoinozitol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Fazla miktarda glikoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH' ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve sonuç olarak fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol daha da artar ve kısır bir döngü ortaya çıkar. Bu kısır döngünün sonucu aşırı sorbitol ve miyoinozitol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla ortaya çıkan yaygın vasküler disfonksiyondur (57).

### **Miyoinozitol Metabolizmasının Değişmesi**

Diyabetiklerde glikoz, miyoinozitolün hem tübüluslardan reabsorbsiyonu hem de hücre içine alınmasını sağlayan Na-K ATP' az enzim transport sistemini yarışmalı olarak inhibe eder. Hiperglisemi hücre seviyesinde Na-K pompasının

çalışmasını ve Na-K ATP' az enziminin etkisini uzatır. Buna bağlı olarak hücre içi miyoinozitol azalması sorbitol dehidrogenaz enzimini yavaşlatır ve polioll yoluna giren glikozdan fruktoz oluşumu yerine sorbitol miktarı artar. Sorbitol özellikle sinir iletimi ve diğer hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. Normalde sinir hücrelerindeki miyoinozitol konsantrasyonu plazmadakinin 90-100 katıdır ve diyabetik hastalarda bu oranın azaldığı tespit edilmiştir (58).

### **Protein Kinaz C Sistemi**

Serin-treonin protein kinaz ailesinin bir üyesidir. Hücrede uygun stimulan sonra sitozolden plazma membranına geçerek aktive olur. PKC'nin ciddi hücrel fonksiyonları vardır. Büyüme faktörleri, hormonlar ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzimdir. Yüksek glikoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini arttırarak hücrelerin albumine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatör prostaglandinlerin artmasına neden olmaktadır. PKC aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücrel proliferasyon, bazal membran sentezi, hormon ve sitokinlere cevabı düzenler. Renal mezankimal hücre kültürlerinde, retinal endotel ve aortik endotelde hiperglisemiye cevap olarak 1-2 diaçilgliserol seviyesi yükselir. Yükselmiş intrasellüler diaçilgliserol düzeyi PKC aktivasyonu ile paralellik göstermektedir. Artmış PKC seviyeleri ise vasküler hücre disfonksiyonlarına neden olmaktadır (58-61).

### **Hemodinamik Anormallikler**

Yükselmiş hidrostatik basınç sonucu potansiyel zararlı etkiye sahip moleküllerin, immün komplekslerin ve proteinlerin damar duvarı ve bağ dokusu içine infiltrasyonlarında artış meydana gelir. Bu mekanizmanın BM kalınlaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir (62).

## **2.5.DİYABETİK RETİNOPATİNİN SINIFLANDIRILMASI**

**1.Retinopati yok:** Retina normal görünümde.

**2.Hafif NPDR:** Sadece mikroanevrizma(MA)

**3.Orta NPDR:** Biri veya hepsi; mikroanevrizmalar (MA), retinal hemorajiler, eksüdalar, cotton wool spotlar

#### **4.Ciddi NPDR:**

4-2-1 kuralı; bir veya birden fazlası :

- 4 kadranda ciddi retinal hemoraji
- 2 veya daha fazla kadranda VB
- 1 veya daha fazla kadranda İRMA

#### **5. Proliferatif Diyabetik Retinopati(PDR)**

Disk üzerinde yeni damarlar (NVD) veya herhangi bir yerde neovaskülarizasyon (NVE), vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı(63).

#### **Retinal Lezyonlar**

**Mikroanevrizma:** Ortalama optik disk çapının 1/12'sinden daha küçük çaplı kırmızı spotlardır. Çap büyüklüğü 20-200 mikron arasında değişir. Ortalama çap boyutlan 125 mikrometre olan (yaklaşık olarak disk marjindeki büyük venin ortalama genişliği) ve keskin sınırlı lezyonlardır. Yuvarlak görünümlüdür ve merkezinde ışık refleksi alınır (64,65). Retinanın iç nükleer tabakasına yerleşmiştir ve diyabetik retinopatide ilk olarak saptanan lezyondur. Genellikle makülanın temporaline yerleşir. Kanama ile örtülürse hemorajiden ayırt edilmesi güçleşir (14).

**Hemoraji:** Hemorajilerin klinik görünümü retinadaki lokalizasyonuna göre değişir. Nokta veya leke şeklindeki hemorajiler kapillerlerin venöz kapiller uçlarından orjin alırlar. Retinanın orta tabakalarında yer alırlar. Alev şeklindeki hemorajiler daha yüzeysel prekapiller arteriollerinden orjin alırlar ve retina sinir lifleri tabakasına doğru yönelirler (14).

**Sert eksuda:** Küçük beyaz veya sarı-beyaz keskin sınırlı lipit/lipoprotein depozitlerdir. Sarı balmumsu veya parlak görünümde dirler. Genellikle iç plexiform veya iç nükleer tabakaya yerleşirler. Sert eksudalar noktasal, birleşmiş leke şeklinde mikroanevrizmaların veya retinal ödemin merkezinde yer aldığı kısmi veya tam halka yapmış olabilir. Eksudalar retinal venlerin hemen yanında yer alırlar ve venöz kılıflanmayla benzeşebilirler (14,41).

**Yumuşak eksudalar** : Retina sinir lifi tabakasının lokalize yuzeysel ödemleridir. Yuvarlak veya oval görünümlü olabilirler. Sınırları belirsizdir. Beyaz, soluk sarı-beyaz veya gri-beyaz renktedirler. Sıklıkla sinir liflerine paralel çizgilenmeler gösterirler. Yarı ömürleri 8-17 ay olup kayboldukları yerde sinir lifi ve ganglion hücre kaybına bağlı olarak atrofik alanlar oluşur (41).

**I.R.M.A. (Intra Retinal Mikrovaskuler Anomaliler)**: Kıvrımlanmış retina içi vaskuler segmentlerdir. Değişik kalibrede olup zorlukla görülebildiği gibi disk kenarındaki ana venin kalibresinin 1/4'u kadar genişlikte de olabilir (41). Sıklıkla kapillerin tıkanma alanlarına bitişik olarak görülürler. Klinikte I.R.M.A. fokal ve düz retinal yeniden damarlanma alanlarına benzer. I.R.M.A. nın ayırıcı özelliği retina içine yerleşimli olması, anjiyografide fazla kaçak olmaması ve büyük retinal kan damarlarını çaprazlamasıdır (14). Gerçek yeni damar oluşumları ise I.R.M.A. dan farklı olarak retina veya optik disk yüzeyinde görülür (66).

**Neovaskülarizasyon**: Neovaskülarizasyon, PDR'nin başlıca belirtecidir. Retina kapillerinin tıkanıklığına bağlı olarak iç retina katlarının iskemisi sonucunda gelişir. Çoğunlukla iskemik retina alanlarının kenarındaki büyük venüllerin endotel tabakalarını proliferasyonu sonucu gelişir. NV internal limitan membrandaki ( ILM) defektlerden geçerek retina ile posterior hyaloid arasındaki boşlukta ilerler. NV'ler özellikle optik disk üzerinde ve retina yüzeyinde özellikle üst ve alt temporal arkadlar boyunca yerleşir. NVD, optik sinir başı üzerinde veya 1 disk çapı mesafe içindeki neovaskularizasyonlar için kullanılan bir terimdir. Eğer 1 disk çapı mesafeden daha uzakta neovaskularizasyon varsa NVE terimi kullanılır. Optik sinir başı üzerinde ILM'nin olmayışı NVD'ye eğilimi açıklamaktadır. FFA'da hem NVD hem de NVE vitreusa floresein sızdırır. NV'lerde zeminden kabarık damarların varlığı tedaviye cevabı daha az olduğundan, optik disk üzerinde NV damarların varlığı kanamaya eğilimi fazla olduğundan, fibröz proliferasyonların varlığı traksiyonel retina dekolmanı gelişme riski taşıdığından önemlidir. Retinal hipoksi, endotel hücre proliferasyonunu uyaran faktörler ve vitreus kontraksiyonu neovaskülarizasyonu gelişimini hızlandırır (67,68,69).

## 2.6.DİYABETİK MAKÜLOPATİ

Diyabetik retinopatinin her aşamasında ortaya çıkabilen diyabetik makülopati nonproliferatif evredeki görme kayıplarının %80'inden sorumludur. Diyabetik makülopati aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.

A-Maküla iskemisi

B-Maküla ödemi

- Fokal diyabetik maküla ödemi
- Diffüz diyabetik maküla ödemi

C-Mikst tip maküla ödemi (70)

### **Maküler İskemi**

Retinal kapillerlerin kapanması diyabetik retinopatinin erken bulgularından biridir.

Fundus floresein anjiografi (FFA)'da foveal avasküler zonda genişleme ve düzensizlik şeklinde görülür . Foveal avasküler zonun 1000 µm çapından daha büyük olduğu hastalarda görme keskinliğinde azalma görülebilir . İskemi ile birlikte dilate olan damarlarda kan akımı artışı sonucu diffüz ödem gelişimi veya var olan ödemde artış görülebilir. Ödem ve iskeminin birlikte görüldüğü gözlerde prognoz daha kötüdür (64).

### **Fokal Diyabetik Maküla Ödemi**

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal diyabetik maküla ödemi olarak adlandırılır (70). Olguların bir çoğunda dış retinal (iç ve dış pleksiform) veya subretinal katmanda yerleşen eksüda plazma lipoproteinlerinden oluşmuştur. Bu da iç kan retina bariyerinin bozulduğu anlamına gelir. Bu olayda seçici geçirgen olan retina kapillerlerin döşeyici endoteli sadece sıvı değil lipoprotein gibi büyük moleküllerin de geçmesine izin vermektedir.

FFA'da fokal kaçağın asıl sebebinin mikroanevrizmalar olduğu gösterilmiştir. Sirsine oluşturan sert eksuda halkaları bazen yumuşak eksuda etrafında gelişirler. Tıkanan terminal arterlerin oluşturduğu yumuşak eksuda spotları çevresinde kaçak yapan mikroanevrizma ve dilate kapillerlerin bu görünüme neden olduğu belirtilmiştir (71).

Klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddetini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptayabilmek amacıyla, ilk kez 1987 yılında 'The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group' tarafından "klinik olarak belirgin maküla ödemi" terimi tanımlanmıştır. Klinik olarak anlamlı maküla ödemi görme kaybı tehdidi taşıyan maküla ödemi'dir. Fokal tipteki bir diyabetik maküla ödeminin, klinik olarak belirgin maküla ödemi olarak kabul edilebilmesi için, aşağıdaki üç kriterden birine uyması gerekmektedir:

- Foveal avasküler bölge merkezinde veya buranın en fazla 500 mikron uzağında retina kalınlaşmasına neden olan ödem.
- Foveal avasküler bölge merkezinde veya buranın en fazla 500 mikron uzağında, bitişiğindeki retinada kalınlaşmayla birlikte izlenen sert eksüdalar (retina kalınlaşması kaybolduktan sonra devam eden sert eksüdalar hariç).
- Herhangi bir bölümü foveal avasküler bölge merkezine bir disk mesafesi uzaklıkta olan, en az bir disk çapı büyüklükte alan ya da alanlarda retina kalınlaşması.

Görüldüğü gibi üç kriterde de maküla ödeminin en tipik bulgusu olan retina kalınlaşması esas alınmıştır (37, 72, 73).

### **Diffüz Diyabetik Maküla Ödemi**

Maküla merkezini, yani foveal avasküler zonu da içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz diyabetik maküla ödemi olarak tanımlanır (14). Perifoveal bölgedeki kapiller yatakta tıkanma geriye kalan vasküler yapılarda diffüz dilatasyon ve geçirgenlik artışına neden olur. Yani iç kan-retina bariyeri diffüz olarak yıkılır. Bu tıkanma alanları ve diffüz sızıntı FFA ile belirlenebilir

(72, 74). Dış kan-retina bariyerini oluşturan retina pigment epitelinden diffüz sızıntı meydana gelir. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde gerek iç, gerek dış kan-retina bariyerinde ortaya çıkan diffüz permeabilite bozukluğu gösterilebilir (75,76). Kalınlaşmış arka hyaloidin sıvı akımı üzerindeki olumsuz etkisi ile hyaloid membranın makülaya uyguladığı gerek tanjansiyel, gerek vertikal traksiyon da diffüz maküla ödemi üzerinde etki yaratır (76-79). Diffüz maküla ödemli gözlerde sert eksüdalar ya hiç yoktur, ya da çok azdır. Ödem rezorbe olurken dahi sert eksüda gelişmez. Bu bulgu dış kan-retina bariyeri ile iç kan-retina bariyerinin diffüz şekilde yıkıldığı hallerde su gibi küçük moleküllerin retinaya sızmalarına karşın, lipoproteinler gibi büyük moleküllerin retinaya sızamadıklarını gösterir. FFA'da geç dönemde göllenme gösteren kistoid aralıklar diffüz maküla ödeminde sık görülmelerine karşın fokal maküla ödeminde nadiren görülür (48, 72, 73, 75).

### **Semptomlar**

En belirgin semptom görme keskinliğinde azalmadır. Görme 10/10 ile parmak sayma seviyeleri arasında bulunabilir. Görme keskinliğindeki azalma ödemin süresi ile yakından ilişkili iken, ödemin şiddeti ile görme keskinliği arasında her zaman bir paralellik bulunmayabilir. Renk görme ile ilgili psikomotor testlerde mavi-sarı renk algılama defekti mevcuttur. Karanlık adaptasyonu uzamıştır. Mikropsi yada metamorfopsi yakınmaları bulunabilir (41, 80).

### **Klinik Özellikler**

Spontan rezolüsyon hemen hemen hiç görülmez (14,44).

Bilateral olma olasılığı yüksektir.

Foveal refle kaybolmuştur.

Maküla merkezini de içine alan bir disk çapında veya daha geniş kalınlaşma alanları mevcuttur.

Sistemik faktörler ( kontrolsüz hiperglisemi, hipertansiyon, kardiyovasküler ve renal yetmezlik, preeklampsi) ödemin ortaya çıkışında ve alevlenmesinde etkilidir

Antihipertansif, diüretikler ve diyaliz gibi metabolik düzenleyici etkenlerle ödemde azalma olmaktadır (44).

### **Mikst Tip Maküla Ödemi**

Diyabetik maküla ödemli bir göz hem fokal hem de diffüz ödem özelliklerini bir arada taşıyabilir. Klinikte oldukça sık karşılaşılan bu durum, mikst tip diyabetik maküla ödemi olarak adlandırılır (81).

### **OKT Temelli DMÖ Sınıflandırması**

- **Diffüz Retinal Kalınlaşma:** Vitreoretinal ara yüzeyde patolojinin olmadığı ve OKT’de kistoid boşlukların görülmediği retina kalınlaşmasıdır.
- **Kistoid Retinal Kalınlaşma:** Retinal kalınlaşmaya kistoid boşlukların eşlik etmesi durumudur. Retinadaki kistlerin çapına göre hafif, orta ve ağır derecede olabilir.
- **Sensöriyel Retina Ayrılması:** Fovea altında sensöriyel retina ile retina pigment epiteli arasında sıvı birikmesidir.
- **Vitreomaküler Çekinti:** Retina iç yüzeyine en az bir yapışma noktası gösteren ve yüksek yansıtıcılığı olan bir çizgi şeklinde görülür (82).

## **2.7.DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TANI YÖNTEMLERİ**

Diyabetik retinopati ve maküla ödeminde erken tanı, retinopatinin ilerleyişini ve buna bağlı görme kaybını azaltmaktadır. Günümüzde tanı ve takip amacı ile kullanılan yöntemler şunlardır:

- Oftalmoskopi
- Fundus Floresin Anjiyografisi (FFA)
- Optik Koherens Tomografi (OCT)
- Retina Kalınlık Analizörü (RTA)
- Fundus Fotoğraflama

## **Oftalmoskopi**

Maküla ödemi tanısında önemli olan makülanın stereoskopik olarak değerlendirilmesidir. Direkt oftalmoskopi yüksek büyütme bir görüntü sağlamasına rağmen stereoskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Biomikroskopik indirekt oftalmoskopi fundus kontakt lensleri ile ( Goldman, Hruby Lensi ) veya 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle yapılabilir. Bu muayenede maküla ödemine ilişkin elde edilecek temel bulgu retina kalınlaşmasıdır. Retina ödem geliştikçe gri beyaz bir görünüm alır (83). KMÖ tanısı tamamıyla oftalmoskopi ile konan bir tanıdır. Retinanın FFA görüntüsünün bu tanıda yeri yoktur. Ancak tanı konulduktan sonra FFA, geniş santral iskeminin varlığını ekarte etmek amacı ile kullanılır. KMÖ tanısında görme keskinliği de bir kriter değildir. Görme keskinliği tam olsa bile KMÖ tanısı konulabilir (84).

## **Fundus Floresein Anjiografi**

Floresein anjiografi vasküler sızıntı alanlarını saptamakta kullanılan kalitatif ve fonksiyonel bir görüntüleme sistemidir. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçisine izin vermezken, floresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler permeabilite olduğunu gösterir. Diyabetik maküla ödeminde floresein anjiografi :

- fokal, diffüz ve diffüz kistoid floresein sızıntısı
- kapiller kayıplar
- kapiller dilatasyonlar
- iskemi gibi patolojiler hakkında bilgi verir (85).

FFA'da saptanan sızıntı tek başına ödem bulgusu değildir. Ancak retinal kalınlaşmaya eşlik ettikleri takdirde anlamlıdır. Bu nedenle FFA tek başına yeterli değildir ve kontakt lens muayenesi eşliğinde değerlendirme yapılmalıdır. Bunun yanı sıra FFA maküla ödemi tiplerinin tanısında tek ve en önemli muayene aracıdır. Özellikle maküler iskemi ve buna bağlı olarak gelişen iskemik ödem diğer maküla ödemlerinden ayırmaya yardımcı olur (86).

## Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik Koherens tomografi (OKT) retina anatomisinin çapraz kesitli görüntülerini sağlayabilen yeni bir görüntüleme yöntemidir. OKT kızıl otesine yakın 840 nm'lik bir diod lazer ışığı yardımı ile dokuların optik geri yansıtma özelliklerini kullanarak retinanın iç yapısı hakkında yüksek çözünürlüklü ve derinlemesine bilgiler sağlar. Non invaziv ve nonkontakt bir teknik olan OKT ile nicel ölçümler yapılabilir. Lazer diod ışık kaynağı tarafından oluşturulan infra red yakın dalga boyunda ışık (~830 nm) kullanılır. Çalışma prensibi B mod ultrasonografiye benzer USG den farkı ise ses yerine diod lazer ışığı kullanılmasıdır ve nonkontakt olmasıdır. Akustik dalgalar yerine ışık kullanılır ve akustik refle değil optik reflektivite ölçülür. OKT' de ışık dalgası göz içi dokularda kolayca yol alabildiğinden kullanımı uygundur. Dezavantajı ise ışığın yüksek oranda yayılması ve birçok doku içinde absorbe edilmesidir.

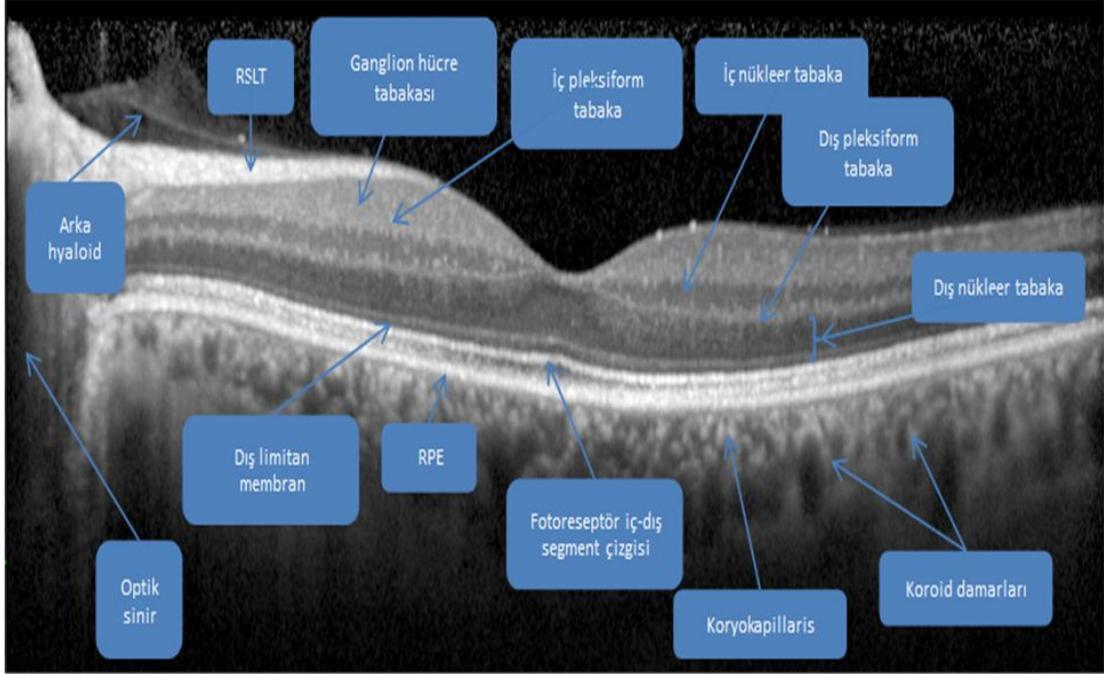
Time domain yani birinci nesil OKT'lerle (TD-OKT) bir çok retinal ve optik sinir hastalıklarına ışık tutulmuştur. Ancak nispeten daha az tatmin edici sinyal/gürültü oranı (signal-to-noise ratio, SNR) ve görüntülerin yavaş alınabilmesi ile bu sistemlerin kullanımı kısıtlanmıştır. Yavaş çekim sırasındaki göz hareketleri de görüntü kalitesini düşürmektedir.

Günümüzde spektral domain OKT (SD-OKT) sayesinde TD-OKT'ye göre çok daha hızlı ve daha fazla görüntü elde edilebilmektedir. TD-OKT ile SD-OKT farkları Tablo- 1'te verilmiştir.

**Tablo- 1:** Spektral domain OKT özellikleri

<i><b>SD-OKT avantajları</b></i>
Hızlı görüntü kaydı
Daha yüksek çözünürlük
Daha düşük sinyal/gürültü oranı
Göz hareket takibi imkanı
Geniş açı görüntüleme imkanı
Daha keskin kantitatif analiz
Üç boyutlu görüntü imkanı

Bu ilerleme karışık bir matematiksel algoritma olan Fourier transformasyonu sayesinde olmuştur (87). SD-OKT sisteminde farklı doku katlarından yansıyan ışınlar aynı anda ölçülebilmektedir ve mekanik bir ayna gereksinimi olmadığından yaklaşık 100 kat daha hızlı görüntü kaydı yapılabilir (Şekil-3).



Şekil-3: SD-OKT ile retina yatay kesit görüntüsü

Görüntüler sahte bir renk skalası kullanılarak gösterilir; parlak renkler (kırmızı-beyaz) yüksek optik yansıtıcılığı, sarı yeşil orta yansıtıcılığı, koyu renkler (mavi-siyah) göreceli olarak yansıtıcılığı minimal olan ya da olmayan alanları gösterir.

Sağlıklı bir gözde alınan OKT kesitlerinde vitreus-retina aralığı, yansıtıcılığı olmayan vitreus ile retinanın yansıtıcı yüzeyi arasındaki zıtlık ile belirlenir. Sinir lifi tabakası tüm nöral retina tabakaları arasında en yüksek yansıtıcılığa sahiptir. Fovea bölgesi, tomogramda retinal incelme olarak görülür ve fotoreseptörlerin arasındaki retina katlarının yana doğru kaydığı saptanır. Yüksek yansıtıcılı kırmızı tabaka tomogramda retinanın arka sınırını belirtmektedir. OKT’de normal maküla, retina pigment epitel (RPE) ve koryokapillaris kalın kırmızı tabaka ve yaklaşık 70µ olarak seçilir. Bu arka tabaka lamina kribrozada sirkülasyonun sonlanması ile uygun olarak optik disk kenarında sonlanır. RPE ve koryokapillaristen geçtikten sonra sinyalin

zayıf olmasından dolayı derin koroid ve skleradan geri döner. Düşük yansıtıcılığı belirten siyah tabaka koryokapillaris tabakasının hemen önünde görülmektedir ve burası retinal fotoreseptörlerin dış segmentlerine uyar. Bu tabakanın önündeki retinanın orta tabakaları orta derecede yansıma gösterir. Retinanın iç kenarı parlak geri saçılım gösteren diğer bir bölgedir ki bu kırmızı tabakalı bölge yerleşim ve anatomik varyasyon olarak retina sinir lifi tabakasına uyar.

Maküla superior ve inferiordan geçen sinir lifi bandından dolayı bu bölgedeki ölçümler nazal ve temporalden daha yüksek ölçülür. En ince ölçülen maküla temporalidir. Normal fovea çukurluğu  $147 \pm 17 \mu$ 'dur.

OKT maküla odemi, maküla deliği, epiretinal membran, yaşa bağlı maküla dejeneransı, optik sinir başı druzeni, optik disk piti gibi patolojilerin yanısıra retina sinir lifi tabakası kalınlığının değerlendirilmesi ve ön segment yapılarının görüntülenmesinde de kullanılmaktadır. Yüksek çözünümlü, kolay uygulanabilen ve hasta uyumunun iyi olduğu bir görüntüleme tekniği olarak, OKT gelecekte başta retina patolojileri olmak üzere pek çok oftalmik patolojinin tanı ve takibinde önemli bir yere sahip olabilecektir. Maküla odemi sıklıkla diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, üveit, retinitis pigmentosa gibi hastalıklarda görülür veya katarakt ekstraksiyonu sonrası ortaya çıkabilir. Retinada sıvı birikimi duyuşal retina kalınlığında artış ile maküla ödeminin klinik ve anjiyografik bulgularına sebep olur.

DMÖ'deki OKT bulguları preretinal (vitreomaküler traksiyonlar ve epiretinal membranlar), intraretinal (kistoid maküla ödemi, kistoid dejenerasyon, sert eksudalar) ve subretinal (seröz maküla dekolmanı, subretinal fibrozis ve sert eksudalar) olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir.

OKT, diyabetik makülopatinin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok yararlı yeni bir görüntüleme yöntemidir. Klinik çalışmalar ile retina kalınlığı ile görme keskinliği arasında orta derece bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

## **Retina Kalınlık Analizatörü**

Retina yüzeyine oblik bir açıyla lazer sliti gönderir ve vitreoretinal, korioretinal yüzeyden yansımaları değerlendirerek retina kalınlığı hakkında bilgi verir.

## **Fundus Fotoğraflama**

Renkli fundus fotoğraflaması için stereoskopik veya non stereoskopik 20-35-50 derecelik kameralar kullanılmaktadır. Hasalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için gereklidir (88).

## **2.8.DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMDE TEDAVİ**

A-Sistemik Faktörler ile tedavi

1. Glisemik kontrol
2. Kan basıncı kontrolü
3. Hiperlipidemi kontrolü

B-Lazer Fotokoagülasyon ile tedavi

1. Fokal Lazer Fotokoagülasyon
2. Grid Lazer Fotokoagülasyon

C-Protein Kinaz-C inhibitörleri ile tedavi

D-VEGF İnhibitörleri ile tedavi

1. Anti-VEGF ajanlar
2. Göz içi steroidler (Triamsinolon asetonid, Fluosinolon asetonid, Deksametazon)

E.Cerrahi Tedavi

### **A- Sistemik Faktörler ile tedavi**

**1.Glisemik kontrol:** Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1c'dir. Normal değer %3-6 arasındadır. Diyabetes Control and Complications Trial (DCCT) (10) 10 yıldan kısa süreli diyabetik olan ve çalışma başlangıcında 30 yaşın altında olan 1441 hastada gerçekleştirilmiştir. DCCT'nin sonuçlarına göre, intensif tedavi ile glisemi kontrolü, konvansiyonel tedaviye göre daha başarılı olup, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde

etkilemektedir. Nitekim konvansiyonel tedavide HbA1c ortalama %9.1 iken, bu oran intensif tedavide %7.2'dir. Her %1'luk HbA1c düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) (89,90) ise tip 2 diyabette, sıkı glisemik kontrolün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. UKPDS' de her %1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur. Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA1c'nin %7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir (91).

**2.Kan basıncı kontrolü:** Diyabetik retinopatinin progresyonunda ve diyabetik maküla ödemi insidansında yükselmenin, yüksek diastolik kan basıncı ile ilgili olduğu bilinmektedir (92). Önerilen, kan basıncı düzeyi, 130/85 mmHg'nin altıdır. Avrupa'da 354 hastada multisentrik olarak, insuline bağlı diyabetik olgularda Lisinopril (ACE inhibitörü) kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmıştır (EURODIAB)(93). Hastalar hipertansif olmayıp, %85'i normo albuminmik, %15'i ise mikroalbuminemiktir. 24 aylık takip sonrası, retinopati progresyonunda %73 oranında risk azalması, proliferatif evreye geçişte %82 oranında risk azalması saptanmıştır. ACE inhibitörlerinin sadece hipertansiyonu kontrol altına alarak mı retinopati üzerinde olumlu etki ettiği, yoksa direkt etkisinin mi olduğu halen belirsizdir.

**3.Hiperlipidemi:** Özellikle, kötü glisemik kontrolü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri genellikle artmış, HDL düzeyleri ise düşmüştür (48). ETDRS'ye göre total kolesterol seviyesi 240 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda, sert eksüda görülme olasılığı 200 mg/dl 'nin altında total kolesterol düzeyi olan hastalara göre 2 kat daha fazladır. Simvastatin GİBi lipid düşürücü ajanların retinopati üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir.

### **B-Lazer Fotokoagülasyon ile tedavi**

KAMÖ'de, maküla merkezinin tehdit altında olduğu olgularda ve diffüz MÖ'de LFK endikasyonu vardır. Lazer fotokoagülasyon fokal ve grid olmak üzere iki tipte uygulanır. ETDRS kurallarına göre aşağıda sıralanan lezyonların tedavi edilebilirlik kriterleri vardır:

1. Klinik olarak anlamlı olmayan MÖ'ler tedavi edilmeksizin izlenir. FAZ merkezine 500  $\mu$ 'dan uzak lezyonlarda izleme esnasında MÖ artarsa ya da santrale doğru ilerleme olursa FK yapılır.
2. KAMÖ' de santral tutulum varsa zaman kaybetmeden LFK uygulanır. LFK uygulanmayanlarda 3 yıl içinde 2 sıra görme kaybı oranı %35-45' tir.
3. Eğer santral tutulum söz konusu değilse LFK kararı aşağıdaki durumlara dikkat edilerek verilmelidir.
  - a) Lezyon FAZ merkezine 500  $\mu$ ' dan uzaksa (FAZ merkezinden 1 disk çapı mesafeye kadar alanda en az bir disk çapında retina kalınlaşması) LFK kararı verilir. Ancak acil değildir.
  - b) Kalınlaşma FAZ merkezinden 300-500  $\mu$  mesafede olunca LFK perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. Bu nedenle, görme keskinliği 0.5' in altındaysa ve kalan görmeyi tahrip etmeyecekse LFK uygulanır. Aksi halde takip edilir. Takip esnasında, eğer görme daha azalırsa ya da, ödemde artış görülürse LFK kararı verilir.
4. IRMA ve MA' lardan diffüz sızıntı alanları gelişirse,
5. Makülada FAZ dışında kapiller kaybı gösteren alanlar gelişirse, LFK kararı verilir. LFK kararı verilen olgulara fokal (direk), grid veya kombine (fokal+grid) tedavi protokollerinden biri uygulanır (48, 72, 88,94, 95, 96,97).

### **1. Fokal Lazer Fotokoagülasyon**

Fokal tedavide maküla merkezinden 500-3000  $\mu$  alan içinde sızıntı gösteren ve retina kalkıklığına neden olmuş mikroanevrizmalar ve retina kalınlık alanlarına spot büyüklüğü 50-100  $\mu$  capında 0.1 sn süre ile lazer uygulanır (98). Doğrudan mikroanevrizmalara uygulandığında lezyon beyazlaşmaya kadar, retinal kalınlaşma alanlarına ise birer spot ara ile hafif bir beyazlık oluşacak şekilde uygulanır. Eğer makülanın merkezinden 500  $\mu$  alan içinde ödeme yol açan mikroanevrizmalar varsa, görme 0.5' in altında ise, ilk fokal lazer tedavisinden 3 ay sonra ödem sebat ediyorsa,

etraftaki kapiller ağı zarar vermeden bu mikroanevrizmalar çok düşük seviyede enerji kullanılarak tek tek yakılabilir. Tedavinin etkisi en erken 6 hafta, en geç 6 ay içinde ortaya çıkar. Fokal tedavi yönteminin etki mekanizması, sızıntı gösteren odakları etkisizleştirmek ve endotel replikasyonunu uyarmak şeklinde olmaktadır. Klinik deneyimlerin artmasıyla mikroanjyopatik değişikliklerin direkt hedef alınmadan uygulanan düşük enerjili lazer tedavisinin ödem emiliminde yararlı olduğu görülmektedir.

## **2.Grid Lazer Fotokoagülasyon**

Diffüz maküla ödeminde uygulanır (99,100). Maküla merkezinden 500-3000 µ uzakta olacak şekilde, foveal avasküler zonun kenarından 50 µ ile başlayıp periferde doğru 200 µ'a kadar artan lazer spot büyüklüğü, 0.1 sn süre ve birer spot ara ile dairesel, ızgara veya atnalı gibi değişik konfigürasyonlarda atış yapılabilmektedir. Birlikte fokal sızıntılara da fotokoagülasyon uygulanırsa modifiye grid tedavi olarak adlandırılır.

Tedavinin etkinliği ve ek tedavi gereksinimi en erken 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Grid tedavinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda yapılan en büyük çalışma ETDRS çalışmasıdır (65). Bu çalışmada hafif-orta dereceli NPDR' li ve diffüz maküla ödemli gözlere grid lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. 2 yıllık takip sonunda %16 oranında görme keskinliğinde bir sıra ve daha fazla artış olduğu, %77 gözde görme keskinliğinin değişmediği, %7' sinde ise kötüleştiği bildirilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da tedavi sonrasında gözlerin %68 ve %94'ünde maküla ödeminin düzeldiği fakat %24.6'sında tedaviye rağmen görme keskinliğinde üç veya daha fazla sıra kaybı olduğunu bildirilmiştir (15,101).

## **C- Protein Kinaz-C İnhibitörleri (PK-C İnhibitörleri) ile Tedavi**

PKC İnhibitörleri retinopati patogenezinde kilit rol oynarlar. PK-C, retina damar duvarına etkilidir. Düz kas kontraktilesini değiştirir, sitokinleri etkiler ve bazal membran protein sentezini artırır. Böylece endotel geçirgenliği artar ve anjiyogenezis uyarılır. Halen, parsiyel seçici kinaz blokörü olan PK-C 412 (N-benzoylstaurosporine; Novartis-Pharma) ve seçici Protein Kinaz-C inhibitörü olan

Ruboxistaurin (Lilly) in diyabetik retinopati üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Ruboxistaurin, PK-C s1-s2'nin seçici blokörüdür. Daha önce lazer tedavisi olmamış, hafif-orta düzeyde nonproliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalar seçilerek en az 2.5 yıl izlenmiştir. Maküla ödeminde gerileme veya yavaşlama olup olmadığı araştırılmıştır. Sadece, iyi glisemik kontrolü olan hastalarda maküla ödemi üzerine olumlu etkisi vardır. İyi glisemik kontrol yapılmayan hastalarda lazer uygulama ihtiyacında azalmaya neden olmamıştır. Halen yeni çalışmalar sürmektedir(102).

## **D-Vegf İnhibitörleri ile Tedavi**

### **1. Anti-VEGF Ajanlar**

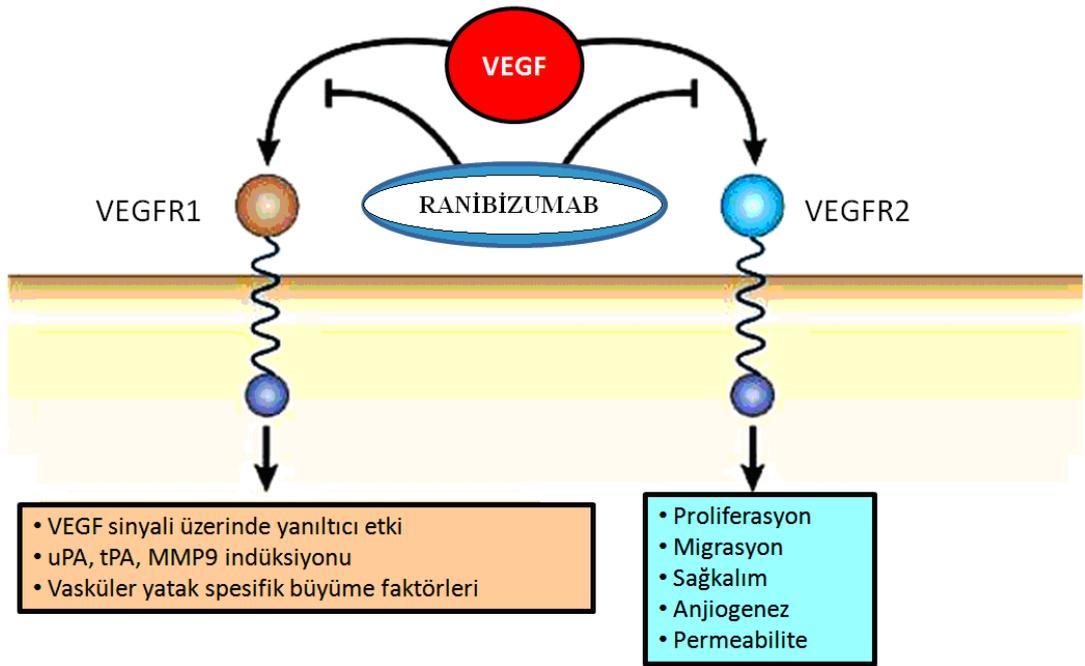
Tümör hücrelerine ve neovasküler dokuya nutrientleri ve oksijeni taşıyacak damarların gelişimi tümör büyümesi için şarttır. Mevcut kan damarlarından yeni damarların gelişmesi anlamına gelen anjiyogenez süreci çeşitli hastalıklarda hayati bir öneme sahiptir, bu da anjiyogenezi düzenleyen faktörlerin yoğun bir şekilde araştırılması ve anjiyogenezi etkileyen çeşitli moleküllerin tanımlanmasına yol açmıştır. Enflamatuar hastalıklarda, çeşitli kanserlerde ve göz hastalıklarında (proliferatif diyabetik retinopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retina ven tıkanıklıkları) anjiyogenez patolojik olarak ortaya çıkmaktadır. VEGF anjiyogenezin en önemli merkezi mediatörü olarak tanımlanmıştır ve anjiyogenezde anahtar bir rol oynamaktadır. VEGF geni 8 ekzon ve 7 introndan oluşmaktadır (103,104). Gen 14kb'lık kodlama bölgesini kapsamış olup 6. kromozom (6p21.3) üzerinde bulunur. VEGF molekülü 45kDa'lık, homodimerik, heparin-bağımlı bir glikoproteindir. VEGF'nin çeşitli alt grubu tanımlanmıştır. VEGF A<sup>C</sup>E ya da aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206 ve gibi izoformları bulunmaktadır. Esas patolojik formu VEGF165'dir (103,104). VEGF başlangıçta damar geçirgenliğini artıran bir faktör olarak tanımlanmıştır. Endotel hücrelerinin çok sayıdaki biyolojik fonksiyonunu, sitokin sentezi ve salınımı, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında yer alan moleküllerin ekspresyonu ve düz kas hücre hiperplazisini düzenlemektedir. VEGF biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörü ile gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörleri VEGF-R1 (flt-1), VEGF- R2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4) olarak sıralanabilir. Bunlardan VEGF-R1 ve R2 endotel hücreleri üzerinde iken VEGF-R3 lenf damarları üzerinde

bulunmaktadır (104). VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunu sağlar. NO ise anjiyogenezin VEGF- bağımlı bir mediyatörüdür. VEGF'nin NO sentez enzimi üzerindeki uyarıcı etkisi sonucu oluşan NO endotel hücre migrasyonunda rol alır. Düşük glikoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla artan hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 de VEGF salınımında etkili rol oynamaktadır. Ayrıca, VEGF muhtemel temel anjiyojenik faktör olma özelliği yanında; VEGF'ye maruz kalan damarlarda, endotel hücreleri arasında fenestrasyon, vesiküler organeller ve transselüler gap oluşumuna olanak sağlayarak vasküler geçirgenliği artırır (105).

Deneysel çalışmalarda hipoksiye bağlı retinal iskeminin VEGF sentezini arttırdığı bulunmuştur (106,107). İlk olarak 1994 yılında proliferatif diyabetik retinopatili insan gözlerinde aköz ve vitreus VEGF seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır (108). VEGF kan- retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliği arttırarak retina ödeme, endotel hücre proliferasyonuna ve neo-vaskülarizasyon oluşumuna yol açmaktadır (109,110). VEGF, endotel hücre mitozunu ve damar geçirgenliğini artırır. Retina pigment hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler gibi birçok retina hücresi VEGF sentezler. Hipoksi varlığında VEGF'nin m-RNA sentezi 30 katına çıkar. Hipoksiye bağlı stimülasyon sonucunda ortaya çıkan VEGF ve diğer büyüme faktörleri, artmış damar geçirgenliğine ve neo-vaskülarizasyona neden olur. Bu bilgiye dayanılarak YBMD, SRVT, RVDT, PDR, diyabetik maküla ödemi, psödo fakik kistoid maküla ödemi gibi kan-retina bariyerinin yıkıldığı, vasküler geçirgenliğin arttığı ve göz içi neovaskülarizasyonun görüldüğü göz hastalıkları için farmakolojik olarak VEGF inhibisyonu yeni bir tedavi stratejisi olmuştur. VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'nin etkinliği önlenmektedir (111). Bu mekanizmaların başlıcaları VEGF ile uyumlu spesifik ardışık oligonükleotidler (aptamer), VEGF alt grubuna etkili monoklonal antikolar, VEGF reseptör blokerleridir.

Pegaptanip sodyum (Macugen) yapısında 28-baz ribonükleik asitin iki dal halinde 20 kD polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan sadece 165 aminoasitli VEGF165'ye bağlanabilme özelliği olan bir aptamerdir (112). Göz içi Pegaptanip enjeksiyonu ile YBMD ve diyabetik maküla ödemi tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (113,114).

Bevacizumab (Avastin) VEGF'ye spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur (115). Bütün bir IgG molekülünün yaklaşık 150 kD'a olması, vitreus içine verilen bu monoklonal antikorların retina ve retina altı boşluğa geçişini muhtemelen zorlaştırır. Göz içine uygulandığında ilacın iç limitan membranı geçerek subretinal boşluğa ulaşabilmesi için 50-70 kDa'dan küçük olması gerekmektedir (116). Bu nedenle VEGF'ye karşı monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu elde edilen monoklonal antikor parçasının göz içi uygulanmasının daha etkili olacağı düşünülmüştür. Bu düşünceden yola çıkılarak insan VEGF'ye karşı fareden elde edilen monoklonal antikorun antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile **Ranibizumab (Lucentis, Genentech, Inc, USA)** elde edilmiştir. Ranibizumab etki mekanizması Şekil-4 te özetlenmiştir.



Şekil-4. Ranibizumab etki mekanizması

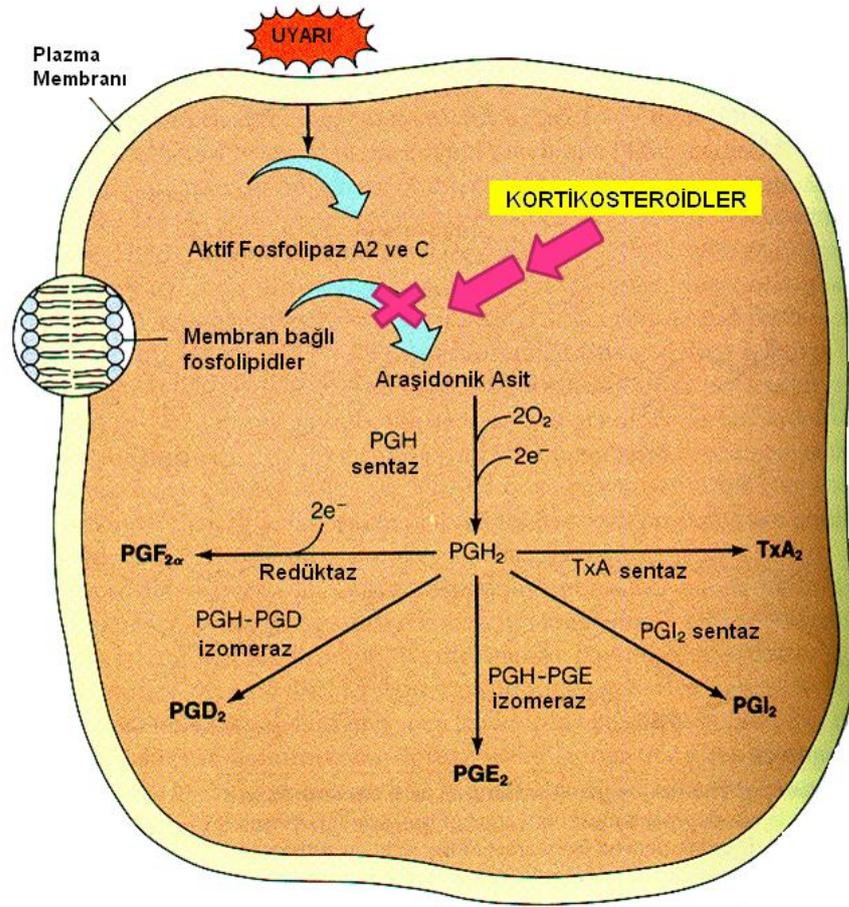
**Ranibizumab** monoklonal antikorun Fab kısmından oluşmuş ve bevacizumab gibi VEGF-A izoformlarını nötralize eden bir antikor parçasıdır. Diyabetik maküla ödemi tedavisinde göz içi Ranibizumab enjeksiyonu uygulanan bir çalışmada fovea kalınlığında anlamlı derecede azalma ve görme keskinliğinde artış bildirilmiştir (117).

Bevacizumab insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplarının insanlara uygulanması ile fare'den VEGF'ye karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. VEGF'nin endotelial hücreleri yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasının inhibe eder. Bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiyojenik ajandır (118,119).

## **2.Göz içi steroidler**

Oftalmolojide kortikosteroidler (KS) yıllardır sızdıran vasküler yapılardan ektravazasyonun engellenmesi ve inflamasyonun baskılanması amacıyla kullanılmıştır. KS'in antiproliferatif, antiödematöz, antiinflamatuvar ve anjiyostatik etkileri hayvan deneylerinde ispatlanmış ardından oküler inflamasyon ve NV'de kullanılmaya başlanmıştır.

Kortikosteroidlerin etki mekanizması Şekil-5'te özetlenmiştir.



Şekil-5. Kortikosteroidlerin etki mekanizması

Kortikosteroidler fosfolipaz A2'yi inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu bloke ederler. Böylelikle hem prostaglandin hem de lökotrien üretimi inhibe olur. Lokal olarak vazokonstriktif etkileriyle intersellüler ödem azaltırlar, makrofaj aktivitesini baskırlarlar, lenfokin üretimini azaltırlar.

**a. Triamsinolon asetonid:** Triamsinolon asetonid anti-inflamatuar etkileri olan, endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve kan-retina bariyerini stabilize eden uzun etkili bir steroiddir (120). Yüksek doz KS'nin sistemik yan etkilerinden korunmak için hayvan ve insanlarda göz içi uygulamalar yapılmıştır (121,122). Fakat suda çözünen kortizonun 24 saat içinde intraoküler dokulardan elimine olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda, Machemer ve diğerleri göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanılmasını önermişlerdir (123).

Ödematöz ve neovasküler hastalıklarda kullanılabilir seçeneğinin olabileceğini öne süren klinik çalışmalarda kristalin triamcinolone-acetonide (TA); DMÖ'de (124,125), kalıcı psödofakik kistoid MÖ'de (126) üveitik kistoid MÖ'de (127), santral retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid MÖ'de(128,129) eksüdatif yaşa bağlı maküla dejeneresansında kullanılmıştır (84,130). Göz içi Triamsinolon enjeksiyonu sonrası akut ve steril endoftalmi, göz içi basıncı artışı, retina yırtığı ve dekolmanı, katarakt ve vitreus hemorajisi komplikasyonları görülmüştür (131).

**b. Uzun salımlı göz içi steroid:** Steroid enjeksiyonlarının ümit verici sonuçlarının alınması üzerine uzun salımlı göz içi steroid veren cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazlar uzun etkili olması ve sabit ilaç seviyesini sağlaması ile göz içi steroid enjeksiyonlara göre daha avantajlıdır. Uzun salımlı göz içi Fluocinolone implant (Retisert TM , Baush & Lomb, Rochester, NY) ilk olarak üveit tedavisi için geliştirilmiştir (132). Bu implant cerrahi işlem ile yerleştirilmekte ve etkisi yaklaşık 3 yıl sürmektedir. Diyabet, ven tıkanıklığı, katarakt cerrahisi ve üveite bağlı maküla ödemi tedavisinde araştırılmakta olan **Deksametazon göz içi implant (Ozurdex®, Allergan, Inc., Irvine, CA)** 23-gauge enjektör sistemi ile göze yerleştirilmekte ve bu implant ile 3- 4 ay boyunca arka segmente Deksametozon salınımı sağlanmaktadır. Zaman içinde implant hidrolize uğrayarak karbondioksit ve su bileşenlerine kadar ayrılmaktadır (133). Göz içi Deksametazon implant kullanılan çok merkezli randomize çalışmada 0.35 ve 0.7 mg Deksametazon implantlar kullanılmıştır. Uygulamanın MÖ tedavisinde etkili olduğu ancak GK azalan olguların da bulunduğu bildirilmiştir. İmplantların GİB artışı, ağrı, hiperemi, katarakt, PVD, baş ağrısı gibi yan etkileri saptanmıştır

## **E-Cerrahi Tedavi**

### **Pars Plana Vitrektomi (PPV)**

- PPV ve arka hiyaloidin soyulması
- PPV, arka hiyaloid ve iç limitan membranın (İLM) soyulması
- PPV ve submakuler sert eksuda rezeksiyonu

Kronik diffüz tip maküla ödemi olan ve grid lazer tedavisine cevap vermeyen gözlerde vitreomakuler bileşkede parlak, gergin ve kalınlaşmış bir arka hiyaloid membran saptanırsa vitrektomi ve arka hiyaloid membranın soyulma işlemi yapılmalıdır.

Arka hiyaloidin soyulması ile ilgili değişik çalışmalarda %45' ten %100' e varan görme artış oranları verilmiştir. İLM soyulması ile ilgili çalışmalarda ise %80' e varan oranlar bildirilmiştir. Özellikle kistoid karakterler taşıyan diffüz maküler ödemli olgularda görsel başarı %14 gibi oldukça düşük oranlar bulunmuştur (134).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Retina Biriminde Kasım 2012 - Ağustos 2014 tarihleri arasında takip edilen, yaşları 21 ile 82 arasında değişmekte olan, 24 (%46) erkek ve 28 (%54) kadın olmak üzere toplam 52 hastanın 65 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamına öncesinde en az 3 doz göz içi RAN enjeksiyonu yapılmıştı. Hastalar iki gruba ayrılarak, 65 gözden 28 göze 0,7 mg göz içi deksametazon(DEX), 37 göze gerektiğinde aylık 0,5 mg göz içi ranibizumab (RAN) tedavisi uygulandı. Diyabete bağlı maküla ödemi tanısı fundus muayesi, OKT ve FFA ile desteklenerek konuldu.

Oftalmoskopik muayenede DMÖ olan ve OKT analizinde merkezi maküla kalınlığı >250µm ölçülen hastalar çalışmaya alındı.

Gözlerin çalışmaya alınmama kriterleri; son 3 ay içinde panretinal ya da maküler lazer yapılmış olması, son 3 ay içinde göz içi cerrahi geçirmiş olması, son 1 ay içinde YAG kapsülotomi yapılmış olması, görmeyi etkileyen aktif veya geçirilmiş enfeksiyonu olması, glokom olması, kontrolsüz hipertansiyon ve serebrovasküler hastalık öyküsünün olmasıydı. Göz içi enjeksiyon yapılacak hastalara rutin olarak şu prosedür uygulanmıştır:

Hastalara diyabetik maküla ödemi ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Hastalar göz içi enjeksiyonların uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları imzalatıldı.

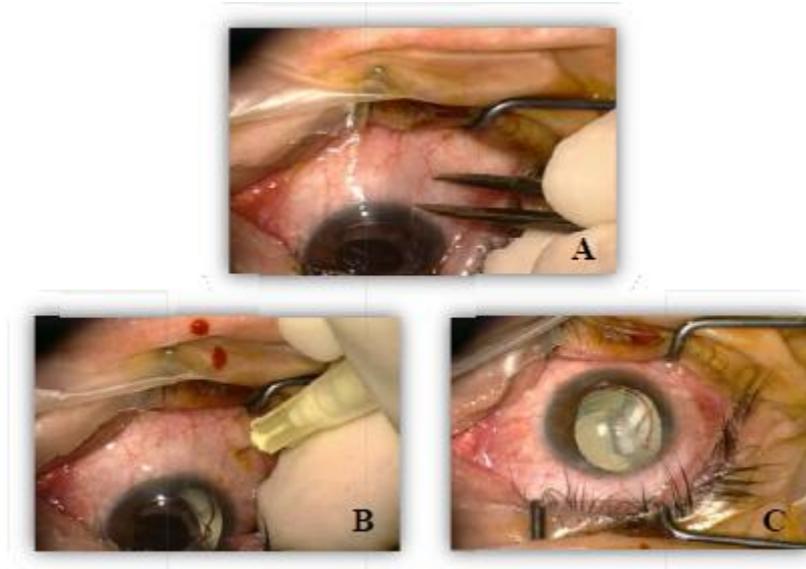
Hastaların enjeksiyon öncesindeki sistemik ve oftalmolojik hikayeleri kaydedilip, enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrası 1.hafta, 1. , 3. , ve 6. aylarda oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve yarıklı ışık biomikroskopisi ile muayeneleri yapılarak ön segment bulguları değerlendirildi.

Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü. Tropicamide damla ile pupiller dilatasyonun ardından 78 D ve 90 D lens ile detaylı fundus muayeneleri yapıldı. %10'luk sodyum floresein ile FFA çekilerek foveal

iskemi değerlendirilip, Cirrus OCT (Cirrus HD OCT 4000, software version 6.5.0. ; Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, CA, USA) ile santral maküla kalınlıkları belirlendi.

### Enjeksiyon tekniği

Tüm enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapılmıştı. Tüm hastalara uygulanan standart enjeksiyon tekniği şöyledir: Göz kapakları ve çevresi %10' luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcaine) damlatıldı. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyine %5' lik povidon- iyodin dökülerek 3 dakika bekletildi ve ardından steril izotonik solüsyonla yıkandı. Fakik gözlerde limbustan 4 mm, psödo-fakik gözlerde limbustan 3,5 mm uzaklık pergelle işaretlendi. Giriş yeri olarak superiotemporal kadran tercih edilmeye çalışıldı. 30 gaugelik iğne ile pergelle belirlenen noktadan vitreus kavitesinin merkezine doğru 0.1 ml (0.5mg) ranibizumab enjekte edildi.(Şekil-6) Deksetazon grubunda da aynı prosedür izlendi fakat ek olarak subkonjonktival anestezi (jetokain) uygulandı ve 22 gaugelik aplikatör ile deksametazon implantı vitreus içine enjekte edildi. (Şekil-7)



**Şekil-6.** Göz içi enjeksiyon tekniği, (A) enjeksiyon yapılacak yerin pergelle işaretlenmesi, (B) enjeksiyonun yapılışı, (C) enjeksiyon sonrasında görünüm

Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitreusun geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon yerine pamuk uçlu aplikatör ile kısa süreli hafif basınç uygulandı. Enjeksiyonun hemen sonrasında gözün tonusu dijital olarak kontrol edildi. Işık hissinin olup olmadığı sorgulandı. Tüm hastalara 1 hafta kullanmak üzere antibiyotikli damla verildi ve ani görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikayetlerinin olması durumunda acile başvurmaları konusunda uyarıldı. Hastalar ertesi gün kontrole çağrılarak biyomikroskopik muayene ile enfeksiyon açısından ve ani göz içi basınç artışı açısından muayene edildi.



Şekil-7. Dekzametazonun göz içi enjeksiyonunun yapıışı

### **Değerlendirme Parametreleri**

Hastaların demografik verileri kaydedildi. Her iki grup hastada enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay görme keskinliği, merkezi maküla kalınlığı ve göz içi basıncı (GİB) değerlerindeki değişimler incelendi. Göz içi basıncı 21 mmHg'nin üzerinde olan olgulara topikal antiglokoma tedavisi başlandı.

### **İstatistiksel analiz**

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Version 22 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, değişkenler parametrik dağılım göstermedikleri için grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. İlk

ölçüm, 1.hafta ölçümü... vs gibi tekrarlayan ölçümlerin grup değişkeni ile karşılaştırılmasında Repeated Measures Analizi kullanıldı. Bağımlı grupların ikili (örneğin başlangıç ile 1.hafta ölçümü) karşılaştırmalarında ise değişkenler parametrik dağılım göstermediği için Wilcoxon testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı

## 4.BULGULAR

### *Enjeksiyon Öncesi Analiz*

52 hastanın 65 gözü çalışmaya dahil edildi.DEX grubundaki 22 hastanın (9 Erkek,13 Kadın) yaş ortalaması  $58,5\pm 12,6$  ; RAN grubundaki 30 hastanın (15 Erkek,15 Kadın) yaş ortalaması  $60,67\pm 10,17$  idi. DEX grubundaki hastaların 15'inde sağ göze ,13'ünde sol göze; RAN grubunda 21'inde sağ göze 16'sında sol göze enjeksiyon yapıldı. DEX grubunda 23 göz fakik,5 göz psödo fakik ;RAN grubunda 31 göz fakik ,6 göz psödo fakikti. DEX grubundaki gözlerin 24'ünde kistoid retinal kalınlaşma, 4'ünde kistoid retinal kalınlaşma ve sensöryel retina ayrılması mevcutken; RAN grubundaki gözlerin 32'sinde kistoid retinal kalınlaşma , 5'inde kistoid retinal kalınlaşma ve sensöryel retina ayrılması mevcuttu. En az üç ay öncesinde DEX grubunda 8 göze grid lazer ,7 göze panretinal lazer uygulanmıştı.RAN grubunda 10 göze grid lazer ,7 göze panretinal lazer uygulanmıştı. DEX grubunda öncesinde ortalama Ranibizumab enjeksiyon sayısı  $6,04\pm 1,0$  iken RAN grubunda  $5,03\pm 1,12$  idi.DEX grubunda 5, RAN grubunda 6 gözde başlangıç selofan makülopati mevcuttu. Sistemik ek hastalık olarak, hastaların 13 ünde kontrol altında hipertansiyon mevcuttu (DEX grubunda 6 hastada, RAN grubunda 7 hastada).

Değerlendirmeye alınan hastaların demografik verileri Tablo-2'de özetlenmiştir. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo-2:Verilerin Demografik Dağılımı**

	DEX (n=22)		RAN (n=30)		P
	N	%	n	%	
<b>Yaş</b>	58,5±12,6	60,5(21-77)	60,67±10,17	60,5(44-82)	0,781
<b>Cinsiyet</b>					
E	9	40,9	15	50,0	0,516
K	13	59,1	15	50,0	

DM süreleri açısından iki grup karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü( $p>0,05$ ). (Tablo-3)

**Tablo-3 : Gruplara göre DM süresi ortalama dağılımı**

	DM süresi		P
	Ort.±SS	Med. (Min.-Maks.)	
RAN	12,33±5,68	11 (4-25)	0,521
DEX	13,82±6,67	11,5 (5-30)	

\*Mann Whitney U analizi

Ort:Ortalama SS:Standart sapma Med:Medyan Min:Minimum Maks:Maksimum

HbA1c ortalama değerleri açısından iki grup karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark görülmedi( $p>0,05$ ). (Tablo-4)

**Tablo-4: RAN ve DEX grubu olguların HbA1c ortalama dağılımı**

	HbA1c		p*
	Ort.±SS	Med(Min.-Maks.)	
RAN	7,3±1,19	7(5,2-10,6)	0,207
DEX	8,22±2,57	7,7(6-17,9)	

\*Mann Whitney U analizi

Ort:Ortalama SS:Standart sapma Med:Medyan Min:Minimum Maks:Maksimum

Enjeksiyon öncesinde her gruptaki Görme Keskinliği LogMar ve Snellen değerleri incelendiğinde görme keskinliği değerlerinin RAN grubunda DEX grubuna göre daha fazla ( $p=0,001$ ) olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. ( $p<0,05$ ) Santral maküla kalınlığı ve GİB incelendiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi ( $p>0,05$ ). (Tablo-5)

**Tablo-5: Enjeksiyon öncesinde RAN ve DEX tedavi gruplarının değerlendirme parametreleri açısından karşılaştırılması**

	ENJEKSİYON MATERYALİ				P
	DEX (n=28)		RAN (n=37)		
	Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)	
Görme Keskinliği LogMar	0,89±0,31	0,80 (0,4-1,8)	0,61±0,30	0,52 (0,15-1,2)	0,001
Görme Keskinliği Snellen	0,16±0,10	0,15 (0,016-0,4)	0,3±0,18	0,3 (0,06-0,7)	0,001
Santral Maküla Kalınlığı(µm)	545,71±189,65	505 (225-1100)	466,14±136,71	460 (260-867)	0,110
Göz İçi Basıncı (mmHg)	15,21±1,91	15 (10-20)	14,54±2,18	15 (9-20)	0,180

p=Mann Whitney U test, Ort:Ortalama SS:Standart sapma Med:Medyan Min:Minimum Maks:Maksimum

### **Grup İçi Analiz**

Her iki grupta grup içi analizle enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrasında 1.hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay görme keskinliği değerleri incelendiğinde şu bulgular elde edildi:

DEX grubunda enjeksiyon sonrası 1. Ay ve 3. Ayda enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler saptandı (Tablo-6)( $p<0,05$ ).

RAN grubunda da enjeksiyon sonrası 1. Ayda, enjeksiyon sonrası 3. Ayda ve enjeksiyon sonrası 6. Ayda enjeksiyon öncesine göre; istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler saptandı (Tablo-6)( $p<0,05$ ).

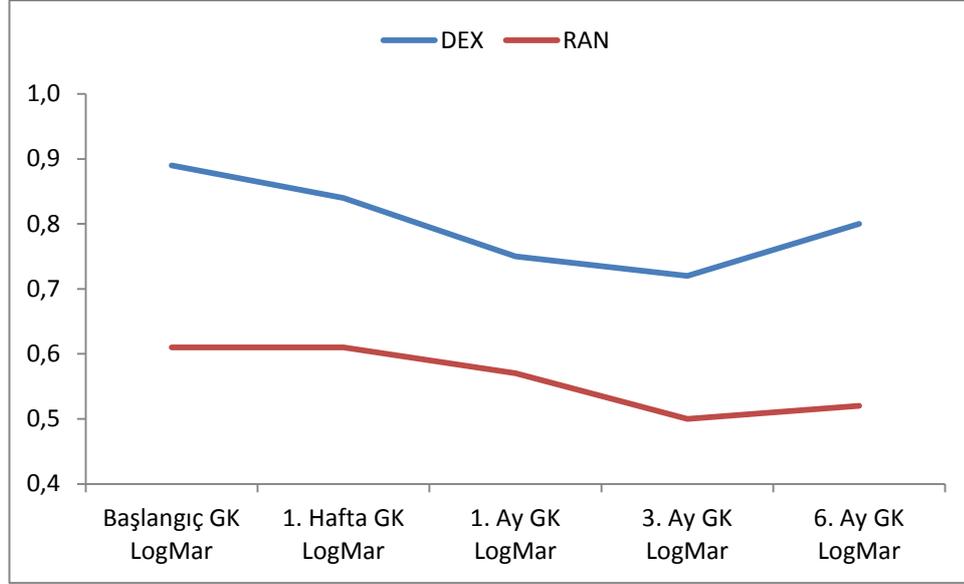
Tek tek zaman dilimlerine göre istatistik farklılıklar Tablo- 4 de incelenmiştir.

Grafik-1 'de her iki gruptaki görme keskinliği değişimleri verilmiştir.

**Tablo- 6: Görme keskinliğine (LogMar) göre DEX ve RAN gruplarının kendi içlerinde zamana göre karşılaştırmaları**

	DEX (n=28)	RAN (n=37)
	Ort±SS	Ort±SS
İlk Görme Keskinliği LogMar	0,89±0,31	0,61±0,30
Görme Keskinliği 1.Hafta LogMar	0,84±0,35	0,61±0,31
Görme Keskinliği 1.Ay LogMar	0,75±0,33	0,57±0,30
Görme Keskinliği 3.Ay LogMar	0,72±0,32	0,50±0,28
Görme Keskinliği 6.Ay LogMar	0,80±0,35	0,52±0,33
Pilk*1.hafta	0,108	0,785
Pilk*1.ay	0,008	0,049
Pilk*3.ay	0,002	0,002
Pilk*6.ay	0,138	0,018
P1.hafta*1.ay	0,033	0,119
P1.hafta*3.ay	0,009	0,003
P1.hafta*6.ay	0,600	0,028
P1.ay*3.ay	0,232	0,019
P1.ay*6.ay	0,137	0,179
P3.ay*6.ay	0,005	0,500

p=Wilcoxon Test , Ort:Ortalama SS:Standart sapma



**Grafik-1.** DEX ve RAN gruplarında görme keskinliğindeki değişimler

Santral maküla kalınlığı değerlerinin grup içi analizi yapıldığında; DEX grubunda enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda enjeksiyon öncesine göre merkezi maküla kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptandı (Tablo-7)( $p<0,05$ ).

RAN grubunda ise grup içi analizi yapıldığında enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda enjeksiyon öncesine göre santral maküla kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler olduğu görüldü (Tablo-7)( $p<0,05$ ).

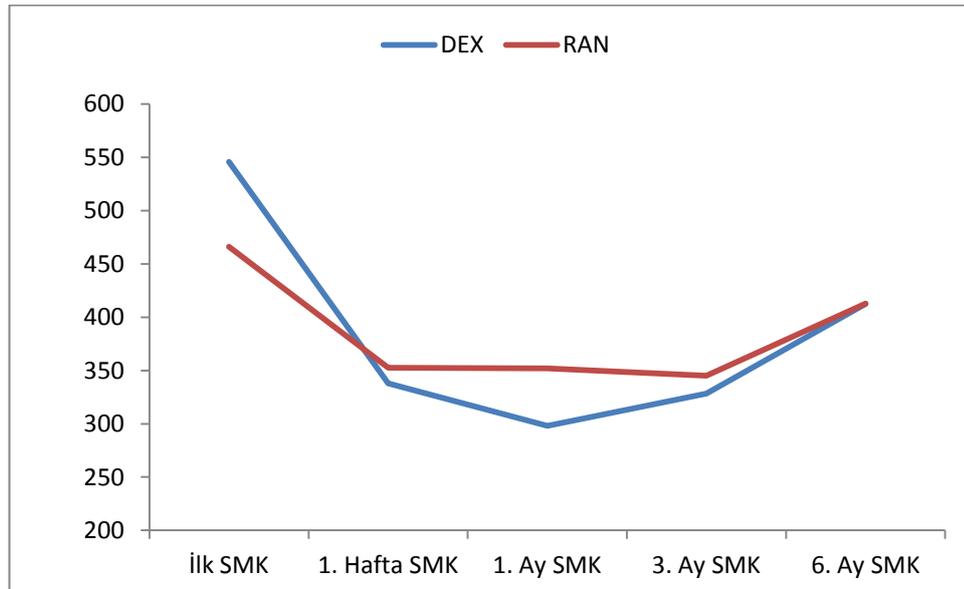
Tek tek zaman dilimlerine göre istatistik farklılıklar Tablo- 7 de incelenmiştir.

Grafik-2’de her iki grupta santral maküla kalınlığı değerlerinin değişimi verilmiştir.

**Tablo- 7: SMK değerlerine göre enjeksiyon materyali gruplarının kendi içlerinde zamana göre karşılaştırmaları**

	DEX (n=28)	RAN (n=37)
	Ort±SS	Ort±SS
SMK ilk	545,71±189,65	466,14±136,71
SMK 1.Hft	337,75±135,55	352,7±95,38
SMK 1.Ay	297,93±128,22	351,86±97,45
SMK 3.Ay	328,36±121,74	344,97±97,99
SMK 6.Ay	412,43±171,62	412,7±156,57
Pilk*1.hafta	0,0001	0,0001
Pilk*1.ay	0,0001	0,0001
Pilk*3.ay	0,0001	0,0001
Pilk*6.ay	0,005	0,007
P1.hafta*1.ay	0,0001	0,0001
P1.hafta*3.ay	0,682	0,006
P1.hafta*6.ay	0,0001	0,095
P1.ay*3.ay	0,083	0,007
P1.ay*6.ay	0,0001	0,044
P3.ay*6.ay	0,0001	0,006

p=Wilcoxon Test , Ort:Ortalama SS:Standart sapma



**Grafik-2.** DEX ve RAN gruplarında santral maküla kalınlığındaki değişimler

DEX grubunda EDGK ve SMK 6 aylık izlemde korele değilken; RAN grubunda 3.ay(p=0,046) ve 6.ayda(p= 0,004) korelasyon bulunmuştur.

GİB değerlerinin DEX ve RAN grubunda grup içi analizi yapıldığında;

DEX grubunda enjeksiyon sonrası 1. ve 3. ayda enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (Tablo- 8)(p<0,05).

RAN grubunda da enjeksiyon sonrası 1. haftada enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (Tablo- 8)(p<0,05).

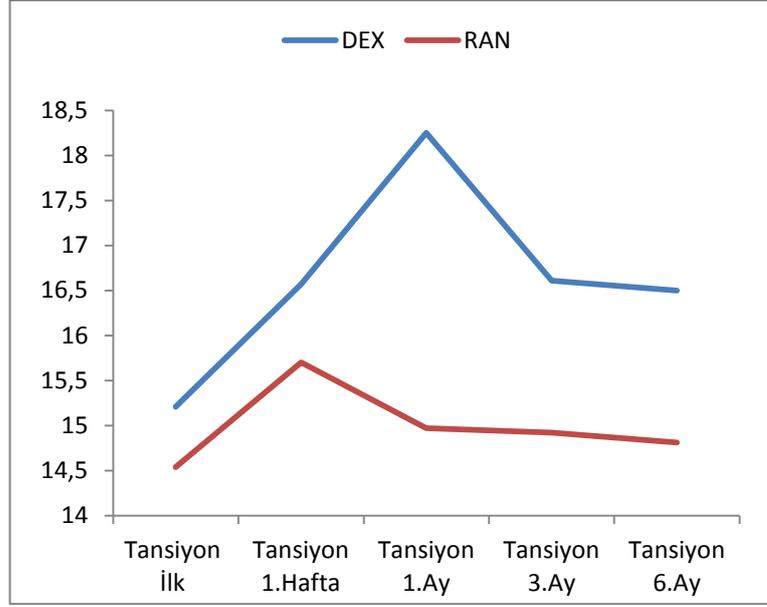
Tek tek zaman dilimlerine göre istatistik farklılıklar Tablo- 8 da incelenmiştir.

Grafik-3’de Her iki gruptaki GİB değerlerinin değişimi verilmiştir.

**Tablo- 8: Göz tansiyonu ölçümlerine göre enjeksiyon materyali gruplarının kendi içlerinde zamana göre karşılaştırmaları**

	DEX (n=28)	RAN(n=37)
	Ort±SS	Ort±SS
Tansiyon İlk Ölçüm	15,21±1,91	14,54±2,18
Tansiyon 1.Hafta	16,57±3,25	15,70±3,27
Tansiyon 1.Ay	18,25±5,23	14,97±2,12
Tansiyon 3.Ay	16,61±2,88	14,92±2,27
Tansiyon 6.Ay	16,50±2,74	14,81±2,04
Pilk*1.hafta	0,179	0,000
Pilk*1.ay	0,011	0,211
Pilk*3.ay	0,032	0,338
Pilk*6.ay	0,054	0,407
P1.hafta*1.ay	0,191	0,053
P1.hafta*3.ay	0,702	0,060
P1.hafta*6.ay	0,842	0,045
P1.ay*3.ay	0,206	0,965
P1.ay*6.ay	0,157	0,669
P3.ay*6.ay	0,630	0,473

p=Wilcoxon Test, Ort:Ortalama SS:Standart sapma



**Grafik-3.** DEX ve RAN gruplarında göz içi basınç değişimleri

### Gruplar arası Analiz

Gruplar arası analiz için her iki grupta 1.haftada, 1. ayda, 3. ayda ve 6. ayda elde edilen değerler hesaplandı ve değerlendirme yapıldı.

Görme keskinliğinde (Logmar ve Snellen) elde edilen değerler iki grup arasında karşılaştırıldığında; başlangıçta, 1.haftada, 1. ayda, 3. ayda ve 6. ayda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (Tablo-9 ve 10) ( $p < 0,05$ ). Grupların zaman içerisindeki değişimleri kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). (Tablo- 9 ve 10)

**Tablo- 9: Görme keskinliğine (logmar) göre enjeksiyon materyali grup karşılaştırmaları**

	ENJEKSİYON MATERYALİ				P	p*
	DEX (n=28)		RAN (n=37)			
	Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)		
İlk Görme Keskinliği LogMar	0,89±0,31	0,8 (0,4-1,8)	0,61±0,30	0,52 (0,15-1,2)	0,001	0,171
Görme Keskinliği 1.Hafta LogMar	0,84±0,35	0,8 (0,22-1,8)	0,61±0,31	0,52 (0,15-1,2)	0,010	
Görme Keskinliği 1.Ay LogMar	0,75±0,33	0,7 (0,15-1,3)	0,57±0,30	0,52 (0,1-1,2)	0,040	
Görme Keskinliği 3.Ay LogMar	0,72±0,32	0,7 (0,15-1,2)	0,50±0,28	0,40 (0,1-1,2)	0,007	
Görme Keskinliği 6.Ay LogMar	0,80±0,35	0,75 (0,15-1,51)	0,52±0,33	0,52 (0-1,2)	0,002	

p=Mann Whitney U test,

p\*= Tekrarlayan Ölçüm Varyans Analizi – GreenHouse- Geisser Testi , Ort:Ortalama SS: Standart sapma , Med:Medyan Min:Minimum Maks:Maksimum

**Tablo- 10: Görme keskinliğine (snellen ) göre enjeksiyon materyali grup karşılaştırmaları**

	DEX(n=28)		RAN(n=37)		P	p*
	Ort.±SS	Med. (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Med. (Min.-Maks.)		
İlk GK Snellen	0,16±0,10	0,15 (0,016-0,4)	0,30±0,18	0,3 (0,06-0,7)	0,001	0,171
1. Hafta GK Snellen	0,19±0,15	0,15 (0,016-0,6)	0,30±0,19	0,3 (0,06-0,7)	0,010	
1. Ay GK Snellen	0,23±0,17	0,20 (0,05-0,7)	0,33±0,20	0,3 (0,06-0,8)	0,040	
3. Ay GK Snellen	0,25±0,19	0,20 (0,06-0,7)	0,37±0,20	0,4 (0,06-0,8)	0,007	
6. Ay GK Snellen	0,22±0,19	0,175 (0,03-0,7)	0,38±0,25	0,3 (0,06-1)	0,002	

p=Mann Whitney U test,

p\*= Tekrarlayan Ölçüm Varyans Analizi – GreenHouse- Geisser Testi , Ort:Ortalama SS: Standart sapma , Med:Medyan Min:Minimum Maks:Maksimum

Santral maküla kalınlığında elde edilen değerler iki grup arasında karşılaştırıldığında; 1. ayda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,05$ ). 1.haftada, 3. ayda ve 6. ayda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (Tablo- 11)( $p>0,05$ ). Grupların zaman içerisindeki değişimleri kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). (Tablo-11). Lucentis grubunda SMK değişiminin daha fazla olduğu tekrarlı ölçüm analizi sonucunda gösterilmiştir ( $p=0.010$ ). (Tablo-11)

**Tablo- 11 : SMK göre enjeksiyon materyali grup karşılaştırmaları**

	ENJEKSİYON MATERYALİ				P	p*
	DEX (n=28)		RAN (n=37)			
	Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)		
SMK ilk	545,71±189,65	505 (225-1100)	466,14±136,71	460 (260-867)	0,110	0,010
SMK 1.Hft	337,75±135,55	294,5 (201-750)	352,7±95,38	322 (218-635)	0,208	
SMK 1.Ay	297,93±128,22	261,5 (150-670)	351,86±97,45	336 (228-634)	0,010	
SMK 3.Ay	328,36±121,74	295 (180-580)	344,97±97,99	327 (216-633)	0,324	
SMK 6.Ay	412,43±171,62	395 (150-834)	412,7±156,57	370 (199-860)	0,984	

p=Mann Whitney U test,

p\*= Tekrarlayan Ölçüm Varyans Analizi – GreenHouse- Geisser Testi, Ort:Ortalama SS: Standart sapma , Med:Medyan Min:Minimum Maks:Maksimum

GİB açısından elde edilen değerler iki grup arasında karşılaştırıldığında;1.haftada, 1. ayda, 3. ayda ve 6. Ayda GİB değerleri DEX

grubunda daha yüksek görüldü. Sadece 1.aydaki yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (Tablo-12)(p=0,013). Grupların zaman içerisindeki değişimleri kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (p>0.05). (Tablo- 12)

**Tablo- 12: Göz tansiyon değerlerine göre enjeksiyon materyali grup karşılaştırmaları**

	ENJEKSİYON MATERYALİ				P	p*
	DEX (n=28)		RAN (n=37)			
	Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)		
Tansiyon İlk	15,21±1,91	15 (10-20)	14,54±2,18	15 (9-20)	0,180	0,149
Tansiyon 1.Hafta	16,57±3,25	15,5 (10-25)	15,70±3,27	15 (9-27)	0,135	
Tansiyon 1.Ay	18,25±5,23	16,5 (11-32)	14,97±2,12	15 (11-27)	0,013	
Tansiyon 3.Ay	16,61±2,88	16 (12-25)	14,92±2,27	15 (10-21)	0,085	
Tansiyon 6.Ay	16,5±2,74	16 (12-27)	14,81±2,04	15 (10-21)	0,075	

p=Mann Whitney U test,

p\*= Tekrarlayan Ölçüm Varyans Analizi – GreenHouse- Geisser Testi , Ort:Ortalama SS: Standart sapma ,

Med:Medyan Min:Minimum Maks:Maksimum

DEX grubunda 7 gözde Proliferatif DRP, 21 gözde Nonproliferatif DRP mevcutken ; RAN grubunda 7 gözde Proliferatif DRP , 30 gözde Nonproliferatif DRP mevcuttu.DEX ve RAN grupları kendi içinde Proliferatif DRP ve Nonproliferatif DRP olarak karşılaştırıldıklarında her iki grupta Proliferatif DRP hasta sayısı çok az olduğu için p değeri vermek ya da bu p değeri üzerinden yorum yapmak istatistiki açıdan hatalı olduğu düşünüldü. Bu nedenle bu bilgiler sadece demografik veri olarak değerlendirildi (Tablo- 13).

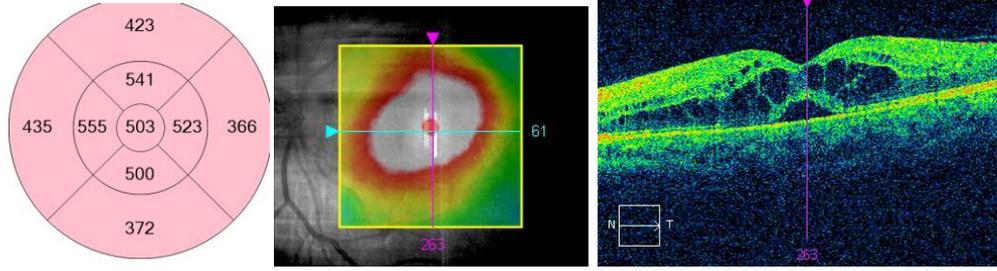
**Tablo- 13: DEX ve RAN Gruplarının Kendi İçinde Proliferatif DRP ve Nonproliferatif DRP Olarak Karşılaştırılmaları**

	DEX(n=28)			RAN(n=37)		
	Proliferatif DRP (n=7)	Nonproliferatif DRP (n=21)	p	Proliferatif DRP (n=7)	Nonproliferatif DRP (n=30)	p
	Ort.±SS	Ort.±SS		Ort.±SS	Ort.±SS	
Başlangıç GK LogMar	0,97±0,33	0,86±0,3	0,243	0,66±0,35	0,6±0,3	0,709
1. Hafta GK LogMar	1,01±0,35	0,78±0,34	0,071	0,66±0,35	0,6±0,3	0,694
1. Ay GK LogMar	0,89±0,38	0,7±0,31	0,203	0,65±0,37	0,56±0,29	0,568
3. Ay GK LogMar	0,77±0,38	0,7±0,31	0,535	0,57±0,36	0,48±0,26	0,61
6. Ay GK LogMar	0,8±0,38	0,8±0,34	0,978	0,63±0,46	0,49±0,29	0,558
Başlangıç GK Snellen	0,14±0,13	0,17±0,1	0,243	0,28±0,2	0,31±0,18	0,709
1. Hafta GK Snellen	0,13±0,13	0,21±0,15	0,071	0,28±0,2	0,31±0,19	0,694
1. Ay GK Snellen	0,19±0,19	0,25±0,17	0,203	0,29±0,22	0,34±0,2	0,568
3. Ay GK Snellen	0,23±0,2	0,26±0,2	0,535	0,34±0,24	0,38±0,2	0,61
6. Ay GK Snellen	0,22±0,17	0,22±0,2	0,978	0,37±0,34	0,39±0,23	0,558
Başlangıç To	15,57±2,76	15,1±1,61	0,182	14,71±2,56	14,5±2,13	0,753
1. Hafta To	15,57±1,13	16,9±3,66	0,481	15,71±3,95	15,43±3,07	0,709
1. AY To	18,86±6,07	18,05±5,07	0,769	15±3,74	15,83±4,11	0,264
3. Ay To	17,86±2,27	16,19±2,99	0,071	15,29±2,81	15,17±2,69	0,891
6. Ay To	16,86±1,68	16,38±3,04	0,432	14,71±2,81	15,33±2,45	0,409
Başlangıç CMT	505±123,03	559,29±207,94	0,559	486,43±209,18	461,4±118,42	0,969
1. Hafta CMT	277,29±69,15	357,9±147,18	0,232	328,57±96,83	358,33±95,82	0,372
1. Ay CMT	260,14±75,73	310,52±140,74	0,395	363,86±104,95	349,07±97,3	0,756
3. Ay CMT	307±100,99	335,48±129,37	0,671	358±105,99	341,93±97,7	0,628
6. Ay CMT	389,29±134,18	420,14±184,69	0,75	412±198,58	412,87±149,24	0,801

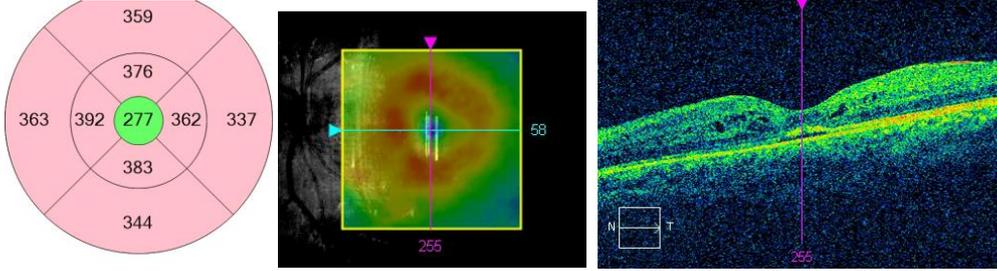
Ort:Ortalama SS: Standart sapma , Med:Medyan Min:Minimum Maks:Maksimum

Enjeksiyon yapılan hiçbir hastada konjonktival hemoraji, göz içi basınç artışı dışında endoftalmi, retina dekolmanı, travmatik katarakt, üveit, skleral perforasyon, konjonktival nekroz, vitreus hemorajisi ya da herhangi bir sistemik yan etki izlenmedi. Her iki grupta da %24-26 arasında konjonktival hemoraji tespit edildi. Enjeksiyon sonrasında Ozurdex grubunda 7 hastada (%25) , Lucentis grubunda 3 hastada (%9,3) antiglokomatöz tedavi gerektiren GİB artışı tesbit edildi .

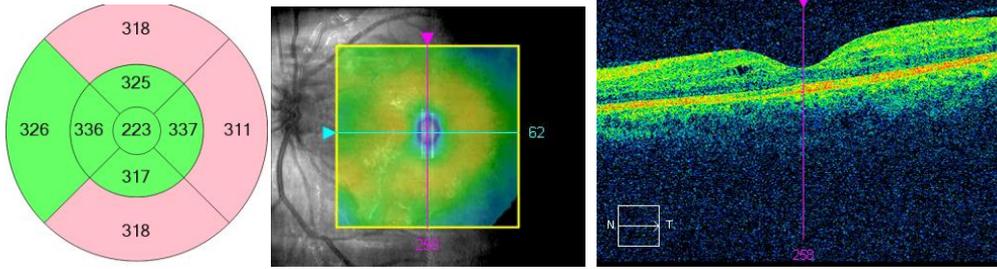
### Tedavi öncesi OKT



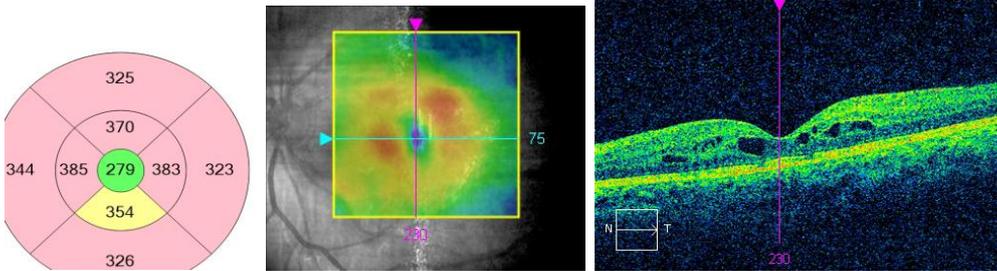
### Enjeksiyon sonrası 1. hafta OKT



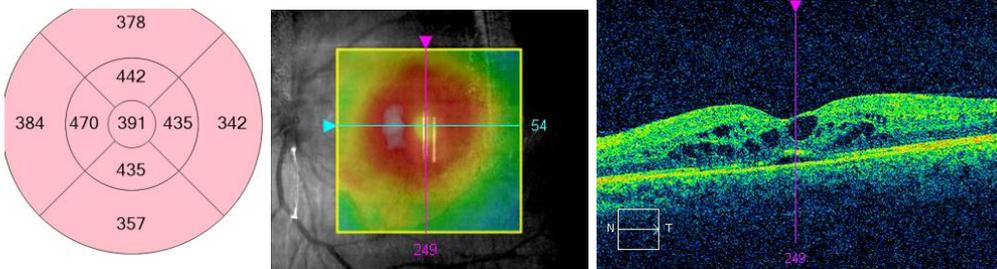
### Enjeksiyon sonrası 1.ay OKT



### Enjeksiyon sonrası 3.ay OKT

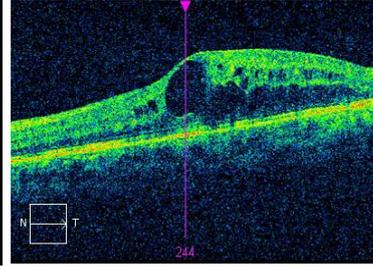
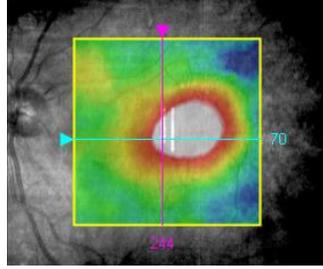
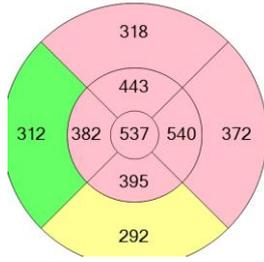


### Enjeksiyon sonrası 6.ay OKT

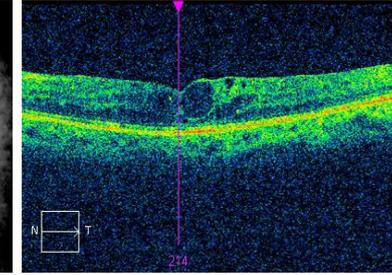
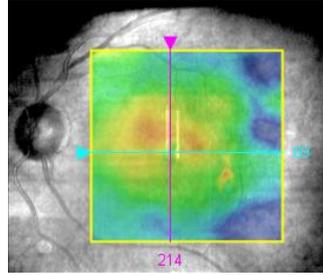
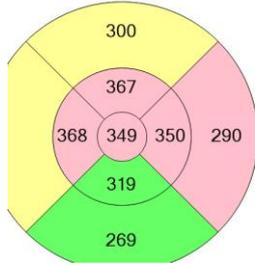


**Şekil-8:** Göz içi DEX implant yerleştirilen diyabetik maküler ödemi olan hastanın enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki 6 aylık takipte OKT ile santral maküla kalınlığı ölçümleri

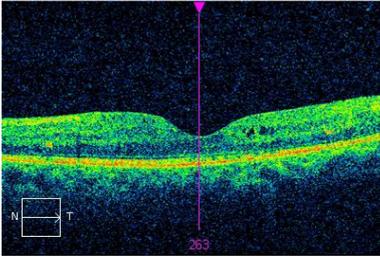
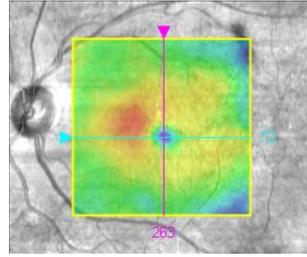
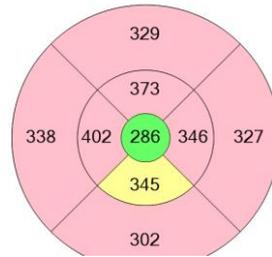
### Tedavi öncesi OKT



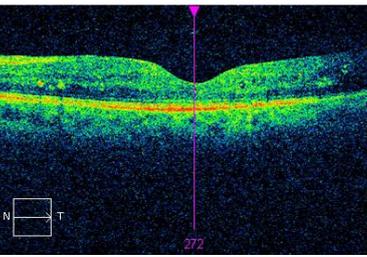
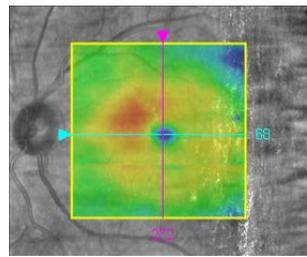
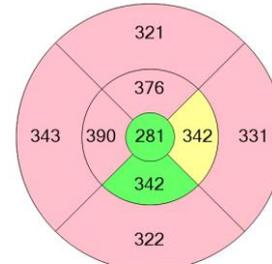
### Enjeksiyon sonrası 1.hafta



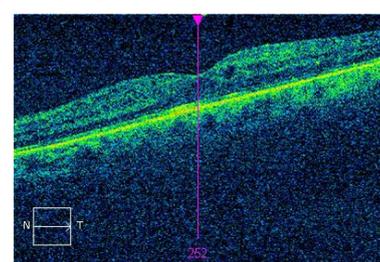
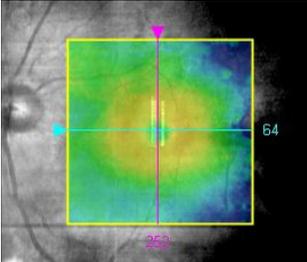
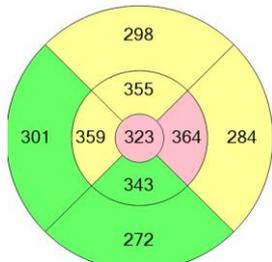
### Enjeksiyon sonrası 1.ay



### Enjeksiyon sonrası 3.ay



### Enjeksiyon sonrası 6.ay



**Şekil-9:** Göz içi RAN enjeksiyonu yapılan diyabetik maküler ödemli hastanın enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki 6 aylık takipte OKT ile santral maküla kalınlığı ölçümleri

## 5.TARTIŞMA

Diyabetik maküler ödem diyabetik retinopati sürecinde görme düşüklüğünün en önemli nedenlerindendir (135). Günümüzde halen diffüz diyabetik maküla ödeminin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak iskemik retina tarafından salınan endojen faktörlerin kan-retina bariyerinin bütünlüğünü etkiledikleri düşünülmektedir. Damar geçirgenliğinde artışa olan prostaglandinler endojen faktörlerin başında gelmektedir. Diyabetik maküler ödemde vasküler permeabilededeki artışa bağlı intraretinal ve subretinal diffüz maküler sıvı birikimi ile karakterize kistoid değişiklikler izlenmektedir (14). ‘Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group’ çalışma sonuçlarına göre maküla diffüz olarak etkilenmedikçe retinadaki fokal vasküler sızırmalar için fokal lazer fotokoagülasyon önerilmektedir (136). Lazer fotokoagülasyon maküla ödeminin neden olduğu görme kaybı riskini %50 azaltmaktadır. Ancak lazer tedavisi ile diffüz diyabetik maküla ödeminde elde edilen sonuçlar, fokal diyabetik maküla ödemindeki sonuçlar kadar başarılı değildir. Maküla merkezinin tutulmadığı olgularda 3 yıllık lazer tedavi sonuçlarına göre görme kaybı oranları tedavi gören grupta %13,2 iken tedavisiz grupta %22,12’ dir. Maküla merkezi tutulumu olan olgularda ise bu oran sırası ile %13,8 ve %33 olarak verilmiştir. Lee ve Olk, diffüz DMÖ olan hastalarda grid lazer ile olguların yaklaşık %68 ile %94’ ünde ödemde gerileme gözlemişlerdir. Hastaların %61’ inde görme keskinliğinde azalma olmaz iken %24,6’ sında tedaviye rağmen 3 sıra görme kaybı görülmüştür (15). Lazer fotokoagülasyonun diyabetik retinopati ve DMÖ’in tedavisindeki rolü büyük ve tartışılmazdır; ancak komplikasyonlar da karşımıza çıkabilmektedir. Bu komplikasyonlar kollateral hasarı, skar genişlemesi, fokal lokalize skotom, renk görmede bozukluk, RPE ve fotoreseptörlerde kalıcı hasar, koroid neovaskularizasyonu (KNV) ve RPE fibröz metaplazisi şeklindedir (137,138).

Deneyssel çalışmalarda hipoksiye bağlı retinal iskeminin VEGF sentezini arttırdığı bulunmuştur (106,107). VEGF kan- retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliği arttırarak retina ödemine, endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskularizasyon oluşumuna yol açmaktadır (109,110). DMÖ tedavisinde göz içi anti-VEGF ajanlar uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir. Ülkemizde en sık kullanılan anti-VEGF ajanlar regaptanib, bevacizumab ve ranibizumabdır (139,140).

Pegaptanib bir vaskuler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) aptameridir, VEGF-165'i bloke etmektedir (141). Bevacizumab humanize edilmiş monoklonal antikor olup bütün VEGF isoformlarını bağlayabilen kolorektal kanserler için FDA onayı almış bir ilaçtır (142). Birçok neovasküler göz hastalığında off-label olarak kullanılmaktadır (143,144). Ranibizumab insanlaştırılmış rekombinant monoklonal antikor fragmanı olup spesifik olarak VEGF-A'nın bütün isoformlarını bloke edebilmektedir ve FDA tarafından göz içine kullanımı kabul edilmiştir. Randomize, sham kontrollü bir çalışmada DMÖ olan hastalarda göz içi regaptanib ile görme keskinliğinde düzelme ve fokal lazer ihtiyacında azalma gösterilmiştir (141).

Göz içi bevacizumab uygulanan diffüz maküla ödemli hastalarda 6 aylık takip sonucunda görme keskinliği, OKT ve FFA sonuçları stabil veya iyileşmiş olarak bulunmuştur (145).

'Study of Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema' (RESOLVE) ve 'Study of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema' (RISE ve RIDE) çalışmalarında 0.3 ve 0.5 mg Ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Göz içi Ranibizumab (RAN) yapılan gruplarda sırasıyla 12 ve 36 ay sonunda görme keskinliğinde belirgin artış ve santral maküla kalınlığında da belirgin incelmeye izlenmiştir (146, 147).

Bizim çalışmamızda RAN uygulanan grupta enjeksiyon öncesi ortalama görme keskinliği snellen eşeli olarak  $0,30 \pm 0,18$  iken enjeksiyon sonrası 1. haftada  $0,30 \pm 0,19$ , 1.ayda  $0,33 \pm 0,20$ , 3. ayda  $0,37 \pm 0,20$ , 6.ayda  $0,38 \pm 0,25$  olarak belirlenmiştir. Görme keskinlikleri logMAR eşdeğeri olarak enjeksiyon öncesi ortalama  $0,61 \pm 0,30$  iken enjeksiyon sonrası 1.haftada  $0,61 \pm 0,31$ , 1.ayda  $0,57 \pm 0,30$ , 3.ayda  $0,50 \pm 0,28$ , 6.ayda  $0,52 \pm 0,33$  olarak belirlenmiştir. Görme keskinliği göz içi RAN tedavisinden sonra 1.aydan itibaren artmaya başlamış ve bu artış 3. aya kadar devam etmiştir. Enjeksiyon öncesi görme keskinliği ile kıyaslandığında 1.ay ve 3. aylarda bu artış istatistiksel olarak da anlamlıdır. 6.aydan itibaren görme keskinliğinde azalma görülmüştür fakat başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksektir.

RAN grubunda ortalama santral maküla kalınlığı, tedavi öncesi  $466,14 \pm 136,71$   $\mu\text{m}$  iken, tedavi sonrası 1.haftada  $352,7 \pm 95,38$   $\mu\text{m}$  ,1.ayda  $351,86 \pm 97,45$   $\mu\text{m}$ , 3.ayda  $344,97 \pm 97,99$   $\mu\text{m}$  ve 6.ayda  $412,7 \pm 156,57$   $\mu\text{m}$  bulundu.Santral maküla kalınlığındaki en büyük düşüş 3.ayda görüldü.Başlangıç santral maküla kalınlığı,1.hafta,1.ay ve 3.ay santral maküla kalınlığı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir. Ortalama maküla kalınlığı enjeksiyon sonrası 6. ayda tekrar artış göstermiştir.Fakat başlangıca göre anlamlı olarak daha düşüktür.

GİB değişimleri incelendiğinde RAN grubunda enjeksiyon sonrası 1.hafta enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.

Kortikosteroidler VEGF gibi proinflamatuvar mediatörlerin salınımını inhibe eder, endotel sıkı bağlantılarını stabilize edip sayılarını artırır.Bu özellikleriyle antiinflamatuvar,antiödematöz ve antianjiyojenik etkiye sahiptirler.Birçok çalışmada DMÖ'de göz içi steroid uygulamaları ile görme keskinliği seviyelerinde ve maküla ödeminde hızlı iyileşmeler elde edilebildiği gösterilmiştir(125,148). Ancak bu iyileşmelerin kalıcı olmadığı, etkinliğin devamı için ek enjeksiyonların gerektiği görülmektedir (149).

Ayrıca göz içi kortikosteroidlerin pek çok yan etkisi söz konusudur. Bunlar arasında göz içi basıncında artma, fakik hastalarda katarakt oluşumu, steril ve bulaşıcı endoftalmi, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı sayılabilir ( 150,151). Bu olası ciddi yan etkiler nedeniyle, hastaların tedavilerinin seçiminde ve uygulanması sırasında çok dikkatli ve özenli olunması gerekmektedir.

DMÖ tedavisinde göz içi deksametazon implantasyonun etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, intraoküler enjeksiyonun maküla ödeminin azalttığı ve görsel keskinliğin iyileşmesine yol açtığı bulunmuştur (28). Bizim çalışmamızda göz içi DEX implant uygulanan grupta enjeksiyon öncesi ortalama görme keskinliği snellen eşeline göre  $0,16 \pm 0,10$  iken enjeksiyon sonrası 1. haftada  $0,19 \pm 0,15$ , 1.ayda  $0,23 \pm 0,17$ , 3. ayda  $0,25 \pm 0,19$  ,6.ayda  $0,22 \pm 0,19$  olarak belirlenmiştir. Görme keskinlikleri logMAR eşdeğeri olarak enjeksiyon öncesi ortalama  $0,89 \pm 0,31$  iken enjeksiyon sonrası 1.haftada  $0,84 \pm 0,35$  ,1.ayda  $0,75 \pm 0,33$  ,3.ayda  $0,72 \pm 0,32$ , 6.ayda

0,80±0,35 olarak belirlenmiştir. Görme keskinliği göz içi DEX tedavisinden sonra 1.haftadan itibaren artmaya başlamış ve bu artış 3. aya kadar devam etmiştir. 3.aydan sonra görme keskinliğinde azalma başlamıştır. 6. aydaki görme keskinliği 3. aya kıyasla daha düşük görünmektedir ancak enjeksiyon öncesi görme keskinliği ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hala daha yüksektir. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde DEX implantından sonra görme keskinliklerinde 1.ve 3. aylarda belirgin şekilde artma izlenirken 6. ayda düşüş izlenmektedir (152,153,154). Bu sonuçlar DEX implantın 3. aydan sonra etkinliğinin azaldığını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda göz içi DEX enjeksiyonu sonrası olgularda OKT ile ölçülen santral maküla kalınlığında 1. ve 3. aylarda, tedavi öncesine göre belirgin azalma bildirilmiştir, ancak 4.aydan itibaren bu düşüş belirgin değildir (153,155). Bizim çalışmamızda DEX grubunda ortalama santral maküla kalınlığı tedavi öncesi 545,71±189,65 µm iken, 1.haftada 337,75±135,55 µm , 1.ayda 297,93±128,22 µm, 3.ayda 328,36±121,74 µm ve 6.ayda 412,43±171,62 µm bulundu. Santral maküla kalınlığındaki en büyük azalma 1.ayda görüldü. Ortalama santral maküla kalınlığında enjeksiyon sonrası 3. ve 6. aylarda tekrar artış görülmüştür. Bu durum deksametazonun 3.aydan itibaren vitreus seviyesindeki azalmaya bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak yapılan tüm kontrollerde ortalama santral maküler kalınlık enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü.

Göz içi DEX uygulamasından sonra en sık görülen komplikasyon enjeksiyonla ilişkili konjonktival hemoraji ve göz içi basınç artışıdır (152). Yapılan bir çalışmada konjonktival hemoraji % 21,6 oranında görülmüştür. Bizim çalışmamızda DEX ve RAN gruplarında sırasıyla % 26 ve % 24 oranında konjonktival hemoraji görülmüştür. MOZART çalışmasında GİB artışı %7 oranında görülmüştür (156). Yapılan başka bir çalışmada GİB artışı kontrol grubunda % 3, 0.35 mg DEX grubunda %12 ve 0.7 mg DEX grubunda % 17 bildirilmiştir (28). Bizim çalışmamızda GİB artışı % 25 oranında görülmüştür. DEX grubunda enjeksiyon sonrası 1.ve 3.ayda enjeksiyon öncesine göre GİB’de istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptandı. Çalışmamızda GİB artışı olan hastalar topikal antiglokomatöz tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edildi.

Steroid enjeksiyonun bir diğerkomplikasyonu olan katarakt gelişimi MOZART çalışmasında 0.7 mg DEX uygulanması ile %4 olarak bildirilmiştir (156). Bizim çalışmamızda katarakt gelişimi izlenmemiştir. Bu durum bizim çalışmamızın takip süresinin kısa olmasıyla ve katarakt gelişimi için daha uzun bir süre geçmesi gerekliliğiyle ilişkili olabilir.

Buraya kadar değinilen araştırmalardan da anlaşılacağı üzere göz içi kortikosteroidlerin maküler ödem tedavisindeki etkinliği konusunda bir şüphe yoktur. Ancak bu tedavi ile ilgili olası pek çok komplikasyon bulunmaktadır. Bu komplikasyonları steroidle ilişkili ve enjeksiyonla ilişkili olanlar şeklinde gruplayabiliriz. Steroidle ilişkili yan etkiler daha önce bahsedildiği gibi, GİB'de yükselme ve katarakt oluşumudur. Enjeksiyonla ilgili olası yan etkiler ise retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, bakteriyel endoftalmi ve psödoendoftalmidir. Göz içi Triamsinolon asetonid enjeksiyonu sonrası olası en ciddi komplikasyon kültür pozitif endoftalmidir. Çalışmamızda enjeksiyonla ilgili yan etkiler görülmemiştir. Endoftalmi riskini en aza indirmek için, hastanın immüsupresyonu varsa işlem ertelenmeli, oküler enflamasyon ve enfeksiyonlar tedavi edilmeli, bleb varlığı gibi oküler bariyer fonksiyonunun azaldığı durumlarda enjeksiyonun gerekliliği iyi düşünülmeli, kontaminasyonu engellemek için enjeksiyon esnasında steriliteye özen gösterilmeli, hastalar postoperatif dönemde hijyen konusunda yeterince bilgilendirilmeli, postoperatif ilk günde ve ilk haftada kontrol edilerek endoftalmi bulguları açısından değerlendirilmelidir.

Bu çalışmamızda amacımız kronik diyabetik maküler ödemi olan hastalarda deksametazon ve ranibizumabın 6 aylık etkinliklerini değerlendirmektir. Çalışmamızda EDGK'deki iki grup arasındaki kazanımlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak DEX Grubunda RAN grubuna göre EDGK'nde 1.haftada artış görülürken 3.ayda en fazla artma olmakla birlikte bu kazanım 3. aydan sonra korunamamıştır. RAN grubunda EDGK'nde 1. ayda ve 3. ayda belirgin düzelme olduğu 6.ay sonuna kadar bu kazanımın korunduğu görülmektedir. DEX grubunda SMK'da 1.aya kadar azalma gözlenirken ve 3.aydan itibaren SMK'da artma olmuştur. RAN grubunda SMK'da 3.aya kadar azalma gözlenmiş 6.ayda ise artmıştır. RAN grubunda DEX grubuna göre 6 aylık süre boyunca SMK değişiminin tekrarlayan ölçüm analizi sonucunda daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda GİB, RAN grubunda 1.haftada istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselmiş 6.ayda başlangıç düzeyine dönmüştür. DEX grubunda ise 1. ve 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme izlenmiş olup , 6.ayda başlangıç düzeyine dönmüştür.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda, hem DEX tedavisi yapılan grupta, hem de RAN tedavisi yapılan gruplarda enjeksiyon sonunda EDGK ve SMK'da anlamlı iyileşmeler tesbit edilmiştir. Tedavi sonrasında gruplar kendi arasında kıyaslandığında, klinik olarak anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir .Anatomik olarak ise 6 ay sonunda gruplar arasında anlamlı fark bulunmasa da tekrarlayan ölçüm analizinde RAN grubunda DEX grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. DEX enjeksiyonu yapılan grupta enjeksiyon sonrası 1.ayda göz içi basıncı RAN gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksektir.

Bu çalışmanın kohort olması, gruplarda az sayıda hasta bulunması ve takip süresinin ortalama 6 ay olması gibi dezavantajları bulunmakla birlikte ülkemizde bu konuda yapılmış benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgulara göre, DEX ile elde edilen sonuçlar RAN enjeksiyonu ile de elde edilmektedir .DEX tedavisi EDGK'nin erken rehabilitasyonu açısından ve daha az enjeksiyon gerektirmesi açısından RAN tedavisine göre avantajlı görünmektedir. SMK'nin zaman içinde değişimi gruplar arasında kıyaslandığında RAN grubunda DEX grubuna göre daha belirgin izlendi. Bunun da 3. Aydan sonra DEX tedavisinin etkinliğindeki azalmaya bağlı olduğunu düşünüyoruz.

GİB artışının RAN grubunda 1. haftada olmasını enjeksiyon sonrası vitreus hacmindeki artışa bağlamaktayız. DEX grubunda 1. ve 3. ayda bazı olgulardaki artışa steroidin yan etkisinin ve reseptör duyarlılığının sebep olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmakla birlikte prospektif, uzun dönem takipli ve geniş hasta gruplu ileri araştırmalarla desteklenmelidir. Daha iyi terapötik sonuçlar için, daha az yan etkiye sahip ve daha uzun etkili yeni moleküllerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

## 6. ÖZET

### **Diyabetik Maküla Ödeminde Göz İçi Deksametazon İmplant ve Göz İçi Ranibizumab Enjeksiyonu Etkinliklerinin Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Kronik diyabetik maküler ödemi (DMÖ) olan ranibizumab enjeksiyonuna rağmen düzelmeyen olgularda göz içi deksametazon (DEX) implant ile aylık ranibizumab (RAN) enjeksiyonlarının etkinliklerini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** :Daha önce en az 3 doz aylık göz içi RAN enjeksiyonları uygulanmış DMÖ'lü (SMK>250 µm) hastalar (n=52) bir gruba gerektiğinde 0.5 mg RAN göz içi enjeksiyonları, diğer bir gruba da her 6 ayda bir 0.7 mg DEX içeren göz içi implant uygulanmak üzere randomize edildi ve başlangıç,1.hafta,1,3, ve 6.aylarda takip edildi. Ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği(EDGK) değişimi, santral maküler kalınlık (SMK) ve göz içi basınç (GİB) değişimi parametreleri değerlendirildi.

**Bulgular:** En iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri DEX ve RAN grubu için logMAR a göre sırasıyla başlangıçta (Ort±SD) 0,89±0,31 ve 0,61±0,30 , birinci haftada 0,84±0,35 ve 0,61±0,31, birinci ayda 0,75±0,33 ve 0,57±0,30 üçüncü ayda 0,72±0,32 ve 0,50±0,28 altıncı ayda 0,80±0,35 ve 0,52±0,33 'dir. DEX grubunda 1.ay(p=0,008) ve 3.ayda (p=0,002) görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.RAN grubunda 1.ay(p=0,049) , 3.ay(p=0,002) ve 6.ayda(p=0,018) görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. 6.ayda EDGK'deki ortalama değişim her iki grupta 0,09 LogMAR olarak saptandı.DEX grubu ve RAN grubu arasında görme keskinliği artışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p=0.171). Santral maküla kalınlığındaki(SMK) ortalama değişim DEX ve RAN grubu için sırasıyla başlangıçta (Ort±SD) 545,71±189,65 ve 466,14±136,71 µm ,birinci haftada 337,75±135,55 ve 352,7±95,38 µm ,birinci ayda 297,93±128,22 ve 351,86±97,45 µm ,üçüncü ayda 328,36±121,74 ve 344,97±97,99µm ,altıncı ayda 412,43±171,62 ve 412,7±156,57µm'dir. DEX ve RAN grubunda 6 .ayda ortalama santral makuler kalınlıktaki (SMK) değişim istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,005 ve p=0,007) .6 ayda SMK'daki ortalama değişim DEX grubunda ortalama 110 µm, RAN grubunda ortalama 90 µm olarak saptandı.

DEX grubunda 1.ayda( $p=0,011$ ) ve 3.ayda ( $p=0,032$ ) GİB'de istatistiksel olarak anlamlı artış görülürken RAN grubunda 1.haftada ( $p=0,000$ ) anlamlı artış saptanmıştır.GİB'ı 21mmhg'nın üstünde olan gözler topikal antiglokoma damlalarla kontrol altına alındı.

**Sonuçlar:** : DEX grubunda EDGK liğinde artış 1. haftada başlarken RAN grubunda 1. ayda başlamaktadır. Dekametazonun görme keskinliği üzerindeki etkisi üçüncü aydan sonra azalmaktadır.Göz içi DEX implant tedavisi hastalar tarafından gerektiğinde uygulanabilir ise göz içi RAN tedavisine göre efektif ve alternatif bir tedavi rejimi sağlanabilir gibi gözükmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Dekametazon implant, ranibizumab, diyabetik maküler ödem

## 7. ABSTRACT

### Assessment of the efficacy of intravitreal dexamethasone implant and intravitreal ranibizumab for chronic diabetic macular edema

**Purpose:** To evaluate the efficacy of intravitreal dexamethasone implant (DEX) vs intravitreal ranibizumab (RAN) for chronic diabetic macular edema (DME) resistant to prior intravitreal ranibizumab (RAN) therapy.

**Methods:** After 3 consecutive RAN injections, fifty-two patients with refractory DME (CMT > 250 micrometer) were randomized to DEX group (0.7 mg) every 6 months or RAN group (0.5 mg), examined at baseline and at first week, 1, 3, and 6 months following injections applied on an as needed basis in this cohort study. Main outcome measures included best-corrected visual acuity (BCVA, logMAR) and central macular thickness (CMT), intraocular pressure (IOP) and incidence of side effects.

**Results:** The mean BCVA in DEX and RAN groups were  $0.89 \pm 0.31$  logMAR vs.  $0.61 \pm 0.30$  logMAR at the baseline,  $0.84 \pm 0.35$  logMAR vs.  $0.61 \pm 0.31$  logMAR in first week,  $0.75 \pm 0.33$  logMAR vs.  $0.57 \pm 0.30$  logMAR at first month,  $0.72 \pm 0.32$  logMAR vs.  $0.50 \pm 0.28$  logMAR at 3rd month, and  $0.80 \pm 0.35$  logMAR vs.  $0.52 \pm 0.33$  logMAR at 6th month, respectively. The mean BCVA increased significantly at first month ( $p=0,008$ ), 3th month ( $p=0,002$ ) in DEX group and increased significantly at first month ( $p=0,049$ ), 3th month ( $p=0,002$ ) and 6th month ( $p=0,018$ ) in RAN group. The mean change of BCVA for 6 months were 0,09 logMAR with both groups. There was no statistically significant difference in visual acuity between DEX group vs RAN group ( $p=0,171$ ). The mean CMT in DEX and RAN groups were  $545.71 \pm 189.65$   $\mu\text{m}$  vs.  $466.14 \pm 136.71$   $\mu\text{m}$  at the baseline;  $337.75 \pm 135.55$   $\mu\text{m}$  vs.  $352.70 \pm 95.38$   $\mu\text{m}$  in first week;  $297.93 \pm 128.22$   $\mu\text{m}$  vs.  $351.86 \pm 97.45$   $\mu\text{m}$  at 1st month;  $328.36 \pm 121.74$   $\mu\text{m}$  vs.  $344.97 \pm 97.99$   $\mu\text{m}$  at 3rd month; and  $412.43 \pm 171.62$   $\mu\text{m}$  vs.  $412.70 \pm 156.57$   $\mu\text{m}$  at 6th month. The mean CMT were significantly decreased from the baseline to 6th month in both groups compared to the values ( $p=0,005$  vs  $p=0,007$ ). The mean change of CMT for 6 months were 110  $\mu\text{m}$  with DEX group, 90  $\mu\text{m}$  with RAN group. The mean IOP increased

significantly in first week ( $p=0,179$ ), at 1th month ( $p=0,011$ ) in DEX group and increased significantly in first week ( $p=0,000$ ) in RAN group. However eyes with IOP higher than 21mmHg were well controlled with topical anti-glaucoma drugs.

**Conclusion:**BCVA improved remarkable in first week for DEX group and at first month for RAN group. The effect of DEX decreased on BCVA after the third month. It seems to be that intravitreal DEX may provide effective and alternative therapeutic regiment rather than intravitreal RAN for chronic DME, if intravitreal DEX can be applied for the patients on an ‘ as needed’ basis.

**Keywords:** dexamethasone implant, diabetic macular edema, ranibizumab.

## 8.KAYNAKLAR

1. Atabek E. Kapadokyalı Arateus. TDC Yayınları, Celik Cilt Matb;1973:4-9.
2. Garber AJ. Diabetes Mellitus “internal medicine” Editor: Stein JH Mosby-Year. Book St. Louis, Missouri. 1994; 1391-92.
3. Yıldırım Y, Ayata A, Ünal M, Sönmez M, Karadayı K, Gülecek O. Klasik Tedaviye Dirençli Diffüz Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Triamsinolon Asetonid Etkinliği.Ret-Vit 2005; 13: 261-266.
4. Davidson J K. Clinical Diabetes Mellitus, Diabetic Eye Disease, Thime Medical Puplichers. 1991; 427-444.
5. Klein R, Klein B, Moss S, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1994; 112:1217-28.
6. Klein R, Klein B. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care.1992;1875-91.
7. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: The second report of diabetic retinopathy study findings.Ophthalmology 1978; 85:82.
8. Hikichi T, Fujio N, Akiba Y, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship. ophthalmology 1997; 104:473-8.
9. Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.
10. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33 1998; Lancet 352: 837-853.
11. The Eye: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology. LEO 2000: section II : 68-88.
12. Photocoagulation for diyabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diyabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol 1985; 103: 1796-806.

13. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105: 998-1003.
14. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90: 1301-17.
15. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98: 1594-1602.
16. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 178-86.
17. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 445-50.
18. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331:1480-7.
19. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246: 1306-9.
20. Tolentino MJ, McLeod DS, Taomoto M, et al. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the non-human primate. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 373-85
21. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996; 103: 1820-8.
22. Ferris FL III, Patz A. Macular Edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv. Ophthalmol* 1984;28:452-61.
23. Audren F, Erginay A, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse macular edema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:624-30.
24. Jonas JB, Kampeter BA, Harder B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:200-07.
25. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533-38

26. Bitter C., Suter K., Figueiredo V. et al. Preservative-free triamcinolone acetonide suspension developed for intravitreal injection, *Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics* 2008;24:62-9.
27. Bakri SJ, Shah A, Falk NS, et al. Intravitreal preservative-free triamcinolone acetonide for the treatment of macular edema. *Eye* 2005;19:686-88
28. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al, Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:309 –17.
29. Hardman JG, Limbird LE, Goodman&Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGraw Hill 1996.
30. Lu NZ, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor isoforms generate transcription specificity. *Trends Cell Biol* 2006;16:301-7.
31. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.
32. Nehme A, Lobenhofer EK, Stamer WD, et al. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoid receptorpotency regulate subsets of common and unique genes in human trabecular meshwork cells. *BMC Med Genomics* 2009;2:58.)
33. Bengisu Ü. *Göz Hastalıkları*. Palme Yayıncılık, Ankara, 1989: 161-166.
34. Tasman W, Jaeger EA, Rullo C, Montzka D, Zacierka MD. *Duane's Clinical Ophthalmology*. JB Lippincott Company, 1994.
35. Albert DM, Jakobiec FA. *Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology*. W.B. Saunders Company, 1994.
36. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*, Second Edition. Mosby, St.Louis, USA, 2004.
37. Flynn HW. *Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous*. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA, 2003-2004.
38. Aydın P, Akova YA. *Göz Hastalıkları*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2001: 34-35.
39. Aydın P, Akova YA. *Göz Hastalıkları*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2001: 15-18.
40. Akduman L, Öz Ö. Diyabetik makula ödeminde medikal tedavi. *Ret - Vit* 2002; 10 : 203-208.

41. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-74.
42. Bayrak Y, Yanyalı A, Özman D, Karaağaç H, Nohutcu A. Risk factors for clinically significant macular edema in patients with diabetic retinopathy. *T Klin Ophthalmology*, 2003;12: 133-138.
43. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1487-95.
44. Bresnick GH: Diabetic Macular Edema: a review. *Ophthalmology* 1986; 93: 989-997.
45. Zender E, Herfurth S, Bohl B, Heinke P, Herrmann U, Kohnert KD, Kerner W. Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: associations with risk factors. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 871-6.
46. Atmaca LS, Gündüz K. Diyabetik retinopatinin tedavisi. *Oftalmoloji* 1993 ;2: 29-46.
47. Klein BE, Moss SE, Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XIII: relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991; 98: 1261-5.
48. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079- 84.
49. Miller JW and Damiço DJ. Proliferative Diabetic Retinopathy, *Principles and Practice of Ophthalmology*, 1985: 760-782.
50. Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, et al. Macular edema and pregnancy in insulin dependent diabetes. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 154-67.
51. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 219-38.
52. Rand LI, Krolewski AS, Ajalla LM, Warram JH, Baker RS, Maki T. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 143-8.
53. Jaffe GJ, Burton TC, Kuhn E, et al. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1992;114: 448-56.
54. Dowler JGF, Sehmi KS, Hykin PG, et al. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999;106:663-8.

55. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985; 5: 5–10.
56. Lopes De Faria JM, Jalkh AE, Trempe CI, Mc Meel JW. Diabetic macular edema, Risk factors and concomitants; *Acta Ophthalmol.* 1999; Scand 77(2): 170-5.
57. Özkan Ş, Akar S. Diyabetik retinopati. İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği. 2000:11-5.
58. Yenigün M. Diyabetik mikroanjiopati ve diyabetik makroangiopati. Her yönüyle diyabetes mellitus kitabından. Editör: Yenigün M: Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2001: 315-375.
59. King LG, Banskota NK. Mechanisms of diabetic mikrovascular complications. *Joslin's Diabetes.* Chapter 37: 631-641.
60. Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes. *J Mol Med* 1998; 76: 21-23.
61. Brownlec M, and Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus, *Annu Rev Biochem.* 1981; 50: 385-432
62. Unger RH. Foster DV. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DV, Kronenberg HM, Larsen Pd(ed). *Williams Textbook of Endocrinology.* USA W: B: Saunders Company. 1998;21: 1014-1024.
63. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdager JT. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682 [PMID: 13129861 DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5
64. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Patla M et al. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;103:1317-24.
65. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmology* 1985;103:1796-806
66. Begg IS, Rootman J. Clinico-pathological study of an organized plaque in exudative diabetic maculopathy. *Can J Ophthalmol* 1976;11:197-202.
67. Rosenblatt B.J. Benson W.E. Diabetic retinopathy Đn: Yanoff M, Duker JS, Editor. *Ophthalmology Đkinci Basım* 2004 Mosby, 117. Kısım. s: 877–886

68. J.J. Kanski Retinanın Vasküler Hastalıkları Klinik Oftalmoloji 4. Baskı 2001 Nobel Tıp Kitapevleri 12. Bölüm s:463–79.
69. J.J. Kanski Retinal Vascular Disease Clinical Ophthalmology 6th 2007 Elsevier Limited. 16. s:566–84.)
70. Connan P. Ai E. The early treatment of diabetic retinopathy. Ophthal Clin North Am 1990; 3: 359-372.
71. Bresnick GH, Engerman R, Davis M.D, et al. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1976; 81: 694-709.
72. Bresnick, G.H. Background diabetic retinopathy. Retina. The mosby Co. Toronto. 1994: 1277-1318.
73. Aiello LM, Covallareno JD, Aiello LP and Bursell SF. Diabetic Retinopathy. Retina Vitreous Macula. WB Saunders Co. Toronto 1999:316-44.
74. Kadonosono K, Hoh N, Ohno S. Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. Am J Ophthalmol. 2000; 130: 740-4.
75. Arend O, Remky A, Harris A, Bertram B, Reim M, Wolf S. Macular microcirculation in cystoid maculopathy of diabetic patients. Br J Ophthalmol. 1995; 79 (7): 628-32.
76. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. Retina 2000;20 (2): 126-33.
77. Chung MY. Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. Retina 2000; 20: 126-33.
78. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. Ophthalmology 1998; 95: 1335-59.
79. Pandergast SD, Hassan TS, Williams GA, Cox MS, Morgerio RR, Ferrone PJ. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. Am J Ophthalmol 2000; 130: 175-86.
80. Menteş J. Diffüz iskemik tip diyabetik maküla ödemi ve tedavisi. Ret-vit 2002; 10: 113-138.
81. Smith RT, Lee CM. Quantification of diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1987;105: 218-222.

82. Gelişken O, Kaderli B. Diyabetik retinopati'de OKT. İn Optikal Koherenz Tomografi. Editor Ozcetin H. Pozitif Matbaacılık, Ankara, 2007; 79-91
83. Menteş J. Diyabetik makülopati ve tedavisi. Ed: Özkan Ş, Akar S, Diyabetik Retinopati. Türk Oftalmoloji Derneği, İstanbul, 2000.
84. ETDRS Research Group: Focal photocoagulation treatment of diyabetic macular edema: Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteritiçs at baseline. ETDRS Report Number 19. Arch Ophthalmol. 1995; 113: 1144-1155.
85. S. W. Kang, C.Y. Park, D. Ham. The correlation between flourescein angiographic and optiçal coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2004 ;137: 313-322.
86. Conway MD, Olk Joseph R. Diabetic maculopathies. Diagnosis and Treatment Ophthalmology Clinics of North America. 1993; 6(2): 213-230.
87. De Boer JF, Cense B, Park BH et al. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. Opt Lett, 2003; 28: 2067-2069.
88. Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjolie AK. Methodology of retinal photograph and assesment of diyabetic retinopathy: the EURODIAB IIDM complications study. Diabetologia 1995; 38: 437-444.
89. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type II diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 21: 23-31.
90. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type II diabetes (UKPDS 34) Lancet 1998; 352: 854-865.
91. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1998; 21: 23-31.
92. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macroascular and microvascular complications in type II diabetes. UKPDS 38. Br Med J 1998; 317: 703-713.
93. Chatuverdi N, Sjdie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type I diyabetes: EUCLID study group. Eurodiab. Controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1998; 351: 28-31.

94. Klein BE, Klein R and Moss SE. Is serum cholesterol associated with progression of diabetic retinopathy or macular edema in persons with younger onset diabetes of long duration. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128 (8): 652-4.
95. Davis D, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: ETDRS Report 18. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 1998. 39 (2): 233-52.
96. Browning DJ, Zhang Z, Benfield J.M and Scott AO. The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1997; 104(3): 466-72.
97. Takagi H, Otani A, Kiryu J, et al. New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1999; 106 (2): 249-56.
98. Cunha-vaz JG. Medical treatment of retinopathy of type II diabetes. *Oftalmologia* 2004; 218: 291-296.
99. Adamis AP. Macugen for DME. 5th international symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, 2004; 11-14.
100. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger CA et al. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999; 274: 23463-23467.
101. Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1986; 93: 938-48.
102. Aiello LP. The PKC inhibitor study: What happened. AAO Subspecialty Day, Anaheim, California Nov 2003; 14-15.
103. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem.* 1991;266: 1947-1954.
104. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9: 669-676.
105. Bates DO, Hillman NJ, Williams B, Neal CR, Pocock TM. Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat.* 2002;200: 587-597.

106. Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol.* 1994;145: 574-584.
107. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1996;114: 1219-1228
108. Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, Mathis A, Chollet P, et al. Detection of vascular endothelial growth factor mRNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 1476-1482.
109. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44: 2155-2162.
110. Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, Feder J, Dvorak HF. Purification and NH<sub>2</sub>-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res.* 1990;50: 1774-1778.
111. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, Takeda A, Liu W, Bucana CD, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in nude mice model. *Eur J Cancer.* 2002;38: 1133-1140.
112. Bell C, Lynam E, Landfair DJ, Janjiç N, Wiles ME. Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165-mediated cellular responses in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 1999;35: 533-542.
113. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. VEGF inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351: 2805-2816
114. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A Phase ii Randomized Double- Masked Trial of Pegaptanib, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Aptamer, for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2005;112: 1747-1757.
115. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an antivascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997;57: 4593-4599.
116. Marmor MF, Megi A, Maurice DM. Kinetics of macromolecules injected into the subretinal space. *Exp Eye Res* 1985; 40: 687-696.

117. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2006;142: 961-969.
118. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350: 2335-2342.
119. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3: 391-400.
120. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye (Lond)* 2005; 19: 65–71.
121. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979;77:171-180.
122. Tano Y, Sugita G, Abrams G, Machemer R. Inhibition of intraocular proliferation with intravitreal corticosteroid. *Am J Ophthalmol.* 1980;89:131-136.
123. Schindler RH, Chandler DB, Thresher R, et al.: The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol.* 1982;93:415-417.
124. Jonas JB, Kreissig I, Soefker A, et al.: Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 1003;121:57-61.
125. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.
126. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:27-33.
127. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al.: Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765-772.
128. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:247-248.
129. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:782-783.
130. Zewis, H., Abrams, G.W., Blumenkranz, M.S. et al.: Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. *Ophthalmol.* 1992;99:753-59.

131. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, Luo W, Penfold P, Chua W, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004;122: 336-340.
132. Jaffe GJ, Ben-Nun J, Guo H, Dunn JP, Ashton P. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology*. 2000;107: 2024-2033.
133. Fialho SL, Rêgo MB, Siqueira RC, Jorge R, Haddad A, Rodrigues AL, et al. Safety and pharmacokinetics of an intravitreal biodegradable implant of dexamethasone acetate in rabbit eyes. *Curr Eye Res*. 2006;31: 525-534.
134. Penfold PL, Wen L, Madigan MC, King NJ, Provis JM. Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43: 3125-3130.
135. Klein R, Moss S. A Comparison of the study populations in the diabetes control and complications trial and the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy *Arch Intern Med*. 1995; 10: 155: 745-754.
136. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology* 1987; 94: 761.
137. Han DP, Mieler WF, Burton TC. Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1992;113:513-21
138. Guyer DR, D'Amico DJ, Smith CW. Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1992;113:652-6
139. Batioglu F. Diyabetik Makula Ödeminde Ranibizumab Monoterapisi. Ranibizumab Monotherapy in Diabetic Macular Edema. *Turkiye Klinikleri J Ophtalmol-Special Topics* 2013;6:61-6.
140. Ozcura, Helvacı MR. Diabetic retinopathy and its medical management. *Turkiye Klinikleri J Ophtalmol* 2006;15:132-9.
141. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, İçe KS; Macugen 1013 Study Group. A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Masked, 2-Year Trial of Pegaptanib Sodium for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011;118:1107-18
142. Whisenant J, Bergsland E. Anti-angiogenic strategies in gastrointestinal malignancies. *Curr Treat Options Oncol*. 2005;6:411-21.

143. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: Therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:660-8.
144. Lynch SS, Cheng CM. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. *Ann Pharmacother.* 2007;41:614-25.
145. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology.* 2009;116:1488-97
146. Garcia-Arumi J. Safety profile of diabetic macular edema patients treated over 12 months with ranibizumab in the RESOLVE study. Poster presented at the Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, 1–5 May 2010, Fort Lauderdale
147. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al, RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789–801
148. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann J, Benosman R, Caulin C, Gaudric A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema. *Ophthalmology.* 2004; 11: 218-224
149. Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA, Vossmerbaeumer U, Harder B, Sauder G. Repeated intravitreal high-dosage injections of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology.*2006;113:800-4.)
150. Özkırış A, Evereklioğlu C, İlhan Ö, Erkılıç K. İntravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu sonrası endoftalmi. *T Oft Gaz.* 2005; 35: 519-522
151. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, periocular and systemic corticosteroids. *Current Opinion Ophthalmology* 2000; 11: 478-483
152. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al; for the Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone Intravitreal Implant For Treatment Of Diabetic Macular Edema In Vitrectomized Patients. *Retina.* 2011;31:915-23
153. Marco Dutra Medeiros Maurizio Postorino Rafael Navarro Jose Garcia-Arumi Carlos Mateo Borja Corcostegui , Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Patients with Persistent Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica* 2014;231:141–146

154. Yüksel Totan, Emre Güler , Fatma Betül Güragaç. Dexamethasone Intravitreal Implant for Chronic Diabetic Macular Edema Resistant to Intravitreal Bevacizumab Treatment , Department of Ophthalmology,2015; doi: 10.3109/02713683.2014.1002048
155. Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al., Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema, *Clin Ophthalmol*, 2013;7:1423–8
156. Guigou S<sup>1</sup>, Hajjar C<sup>2</sup>, Parrat E<sup>3</sup>, Merite PY<sup>4</sup>, Pommier S<sup>5</sup>, Matonti F<sup>6</sup>, Prost-Magnin O<sup>7</sup>, Meyer F<sup>4</sup>. [Multicenter Ozurdex® assessment for diabetic macular edema: MOZART study J Fr Ophthalmol. 2014 Jun;37(6):480-5. doi: 10.1016/j.jfo.2014.03.001